



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİK YENİDOĞANLARDA
AKTİVİN A DÜZEYLERİ**

**Dr. Aylin BOZDOĞAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2010**



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİK YENİDOĞANLARDA
AKTİVİN A DÜZEYLERİ

Dr. Aylin BOZDOĞAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2010

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. F. Dilara İÇAĞASIOĞLU

Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN

Prof. Dr. Ömer CEVİT

Bu tez, 24.02.2010 tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU'na, her zaman bizi dinleyip ve sahip çıkan bölümümüzün babası olarak bildiğimiz Sayın Prof. Dr Asım GÜLTEKİN'e üzerimde emeği olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Örneklerimin çalışmasında yardımcı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Zahir BAKICI' ya, başta Atıf Güney olmak üzere Mikrobiyoloji anabilim Dalında çalışan emeği geçen tüm arkadaşlarıma, hoş görüsü ve sevecenliğini kaybetmeyen, istatistik çalışmalarım da desteğini esirgemeyen Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, birlikte çalışmaktan sonsuz onur duyduğum ve hayatım boyunca asla unutamayacağım asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bütün hayatım boyunca, her zaman yanımda olan ve sonsuz sabır gösteren Sivas' ta geçirdiğim on iki yılım boyunca öğrenciliğimden ihtisasıma kadar desteğini benden esirgemeyen annem Emine ve babam İbrahim BOZDOĞAN'a başka şehirlerde olsalar bile her zaman bana destek olan ablalarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Aylin BOZDOĞAN

ÖZET

Hipoksik İskemik Ensefalopatik Yenidoğanlarda Aktivin A Düzeyleri, Dr. Aylin BOZDOĞAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilimdalı, Sivas, 2010.

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), prenatal, natal ve postnatal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan sistemik hipoksi-iskemi sonucu, serebral kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişen beyin zedelenmesidir.

Activin A, santral sinir sistemi (SSS)'nde vasküler endotelial hücrelerden ve damarların düz kas hücrelerinden salgılanan, trans forming growth faktör B (TGFB) ailesine bağlı dimerik bir glikoproteindir. Fetoplesantal ve maternal hipoksemi aktivin A konsantrasyonunun artmasında en önemli tetikleyicidir.

Literatürde yapılan çalışmalarda; hipoksik-iskemik hasara bağlı olarak kord kanında, plazmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve idrarda aktivin A düzeyinin arttığını bildirilmişlerdir. Bu çalışmada aktivin A' düzeyinin Hipoksik iskemik ensefalopati için erken bir marker olup olmadığına bakıldı.

Yaptığımız çalışmada: 1. ve 5. dakika Apgar skorları, kordon kan gazı, doğumdan sonra resüstasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olmasına göre bebekler hipoksik iskemik ensefalopati grubuna dahil edildi.

Vaka kontrol çalışmasına cinsiyet ve gebelik haftası ayırt etmeksizin 20 sağlıklı ve hipoksik iskemik ensefalopati tanısı konulan 20 hasta bebek alındı. Her gurubun bireylerinden yaşamlarının ilk üç günü boyunca spot idrar ve kan örneklerinde Aktivin A düzeylerine bakıldı.

Yapılan çalışmada 1.,2.,3., gün bakılan ortalama kan aktivin A kan değerleri pg/ ml cinsinden hasta grubunda sırası ile $35,37 \pm 52,78$; $18,81 \pm 14,78$; $19,45 \pm 8$, 19 iken kontrol grubunda $7,89 \pm 8,25$; $6,63 \pm 5,90$; $6,48$ idi. 1.,2.,3., gün bakılan ortalama idrar aktivin A değerleri pg/ ml cinsinden sırası ile; $18,75 \pm 25$, 19 , $11,62 \pm 15,29$, $16,80 \pm 24,45$ iken kontrol grubunda

ise; $3,82 \pm 2,52$, $3,84 \pm 2,85$, $3,68 \pm 1,93$ olarak bulundu. Bakılan bu değerler sonucunda ilk üç gün kan ve idrarda bakılan aktivin A düzeyi hipoksik iskemik ensefalopatisi olan grupta sağlam gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç olarak; idrar ve kanda bakılan aktivin A düzeyinin hipoksik iskemik ensefalopatisi açısından erken bir belirteç olarak kullanılabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, aktivin A, yenidoğan

SUMMARY

Activin A Levels in Newborns With Hypoxic Ischemic Encephalopathy, Dr. Aylin BOZDOĞAN, Department of Pediatrics, Sivas, 2010.

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), is the name of the brain damage is a result of decreased cerebral blood flow caused by the hypoxia-ischemia due to prenatal, natal, and postnatal factors.

Activin A, is a dimeric glycoprotein belongs to transforming growth factor β (TGF β) being secreted from vascular endothelial cells and smooth muscle cells of the vessels in central nervous system (CNS). Fetoplacental and maternal hypoxemia are the most important triggers of the increasing Activin A concentration.

Studies in the literature reports increased Activin A levels in cord blood, plasma, cerebrospinal fluid, and urine as a result of hypoxic-ischemic damage. In this study we tried to determine if Activin A level is an early marker for Hypoxic ischemic encephalopathy.

In our study babies included in Hypoxic ischemic encephalopathy group considering 1. and 5. minute APGAR scores, cord blood gas, resuscitation and positive pressure ventilation need after birth parameters.

20 Hypoxic ischemic encephalopathy diagnosed babies and 20 healthy babies enrolled to the patient control study without considering sex and pregnancy week.

In our study mean Activin A blood levels in days 1,2, and 3 were 35.37 ± 52.78 ; 18.81 ± 14.78 ; 19.45 ± 8.19 respectively in patient group, and were 7.89 ± 8.25 ; 6.63 ± 5.90 ; 6.48 ± 6.37 respectively in control group in terms of pg/ml. Mean urinary Activin A levels in days 1,2, and 3 were $18,75 \pm 25$, 19 , $11,62 \pm 15,29$, $16,80 \pm 24,45$ respectively in patient group, and 3.82 ± 2.52 , 3.84 ± 2.85 , 3.68 ± 1.93 respectively in control group in terms of pg/ml.

According to these results, urinary and blood Activin A levels were higher significantly higher in Hypoxic ischemic encephalopathy group compared to control group ($p < 0.05$).

As a result, urinary and blood Activin A levels can be used as an early parameter for Hypoxic ischemic encephalopathy.

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy, Activin A, newborn

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
İNSİDANSI.....	3
ETYOLOJİ.....	4
FETAL DİSTRES	5
HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ VE BEYİN HASARI	8
AKTİVİN A	18
HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	24
NÖROPATOLOJİ VE KLİNİK YANSIMALARI	28
TANI	34
TEDAVİ.....	40
PROGNOZ	45
MATERYAL METOD	47
BULGULAR	49
TARTIŞMA.....	58
KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

AMPA	5-metil-4-izoksazol propiyonik asit ve
BAER	Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri
BÇ	Baş çevresi
BOS	Beyin onurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CA	Kanser
Cl	Klor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CPK	Kreatin fosfokinaz
EAA	Eksitatör amino asitler
EEG	Elektro-Ensefalografi
Fe	Demir
HI	Hipoksik iskemi
HIE	Hipoksik iskemik ensefalopati
IUGG	Intrauterin gelişme geriliği
IVH	İntra ventriküler hemoraji
KA	Kainat
LNAME	N-nitro-L arginin metil ester
LP	Lomber Ponksiyon
Mg	Magnezyum
MgSO4	Magnezyum sülfat
MR	Manyetik rezonans
NMDA	N-metil-D-aspartat

NO	Nitrit oksit
NOS	Nitrit oksidaz
NSAI	Non steroidal antienflamatuar ilaçlar
NSE	Nöron spesifik enolaz
PG	Prostoglandin
PVL	Periventriküler Lökomalazi
SLE	Sistemik lupus eritromatozis
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SR	Serbest radikaller
SSS	Santral sinir sistemi
Tbc	Tüberküloz
TGFB	Trans forming growth faktör B
USG	Ultrasonografi
VA	Vücut ağırlığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hiposik iskemik ensefalopatinin patogenezi.....	9
Şekil 2. Serbest oksijen radikallerinin oluşum mekanizmaları.....	12
Şekil 3. Glutamat resöptörleri.	13
Şekil 4. Primer ve sekonder nöronal hasar.....	16
Şekil 5. Aktivin A hipoksi ilişkisi.....	17
Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu arasında 1, 2, 3. günlerde kan aktivin A düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu arasında 1, 2, 3. günlerde idrar aktivin A düzeyleri arasındaki ilişki.....	57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Perinatal Dönemde Hipoksi- iskeminin Başlıca Sebepleri	4
Tablo 2. Perinatal hipoksi-iskemi riskini arttıran faktörler.....	4
Tablo 3. Kronik fetal distres sebepleri	6
Tablo 4. Akut fetal distrese yol açan nedenler	7
Tablo 5. Akut fetal distresin işaretleri.....	7
Tablo 6. Yenidoğan bebeklerde erken dönemde ensefalopati nedenleri.....	8
Tablo 7. Hipoksik iskemik ensefalopatide saatlere göre klinik bulgular.....	24
Tablo 8. Sarnat & Sarnat Evrelemesi.	25
Tablo 9. Perinatal asfiksinin MSS dışında organ tutulumu.....	26
Tablo 10 . Perinatal asfiksinin sistemik etkileri.	27
Tablo 11. Selektif nöronal nekrozun görüldüğü yerler ve klinik sonuçları.	29
Tablo 12. APGAR skorlaması.	32
Tablo 13. APGAR skoru ve prognoz arasındaki ilişki.	36
Tablo 14. Perinatal Asfiksi Tanısında Kullanılabilecek Parametreler.	38
Tablo 15. Her iki gruptaki bireylerin cinsiyetleri ve gebelik haftalarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 16. Her iki gruptaki bireyler baş çevresi (BÇ), vücut ağırlığı (VA), boy ve APGAR yönünden karşılaştırılması	49
Tablo 17. Her iki gruptaki bireylerin doğum şekillerine göre dağılımı.....	50
Tablo 18 :Hasta grubundaki çocukların işitme,görüntüleme yönünden değerlendirilmesi	50
Tablo 19. Hasta grubunda konvülzyon geçiren bireyler.....	51
Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hematalojik parametrelerinin karşılaştırılması.	51
Tablo 21. Her iki grubundaki bireylerin kan gazı parametrelerinin dağılımı....	52

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubu arasında 1.,2.,3., gün kan aktivin A değerlerinin karşılaştırılması.	52
Tablo 23. Hasta ve kontrol grubu arasında 1., 2., 3. gün idrar aktivin A düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo 24. BAEP normal ve anormal değerlerinin, hasta grubundaki aktivin A değerleri ile karşılaştırılması.	53
Tablo 25. EEG'nin normal ve anormal değerlerinin, hasta grubundaki aktivin A değerleri ile karşılaştırılması.	54
Tablo 26. Hasta grubundaki aktivin A değerlerinin ile konvülzyon geçirmenin karşılaştırılması karşılaştırılması.	54
Tablo 27. Hasta grubunda kan gazı ile aktivin A arasındaki ilişki.	55
Tablo 28. Hasta grubunda Apgar skorları ile aktivin A arasındaki ilişki.	55

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE); preterm ve term yenidoğanlarda görülen, solunumun başlama ve sürdürülmesinde güçlük sonucu beyin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülsiyonlarla karakterize olan bir sendromdur (1).

Hipoksi-iskemi (HI), yenidoğan beyinde şiddetli hasara yol açan, neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan perinatal asfiksinin en ağır sonucudur (2). Fetal ve neonatal beyindeki hipoksik iskemik hasar; serebral palsi, mental retardasyon, epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi uzun vadeli sekellere sebep olmaktadır (3-4).

İskemi sonrası dönem takip edilip moniterize edilmesine rağmen, beyin hasarı subklinik evrede olabilir veya sedasyonun etkilerinden dolayı semptomlar, radyolojik bulgular ortaya çıkmamış olabilir (6, 9). Vazoaktif ajan ve sinir dokusu peptidleri gibi beyin hasarına yol açan biyokimyasal markırlar HIE riski olan yenidoğanların erken tanınmasını sağlar (10).

Aktivin A, beyin hasarının ardından toksik etkilere karşı sinirsel devamlılığı sağlamak amacı ile üretilen bir büyüme faktörüdür (5-6). Activin A, merkezi sinir sistemi (MSS), vasküler endotelial ve damarların düz kas hücrelerinden salgılanan, trans forming growth faktör B (TGFB) ailesine bağlı dimerik bir glikoproteindir (7). Fetoplesantal ve maternal hipoksemi, aktivin A konsantrasyonunun artmasında en önemli tetikleyicidir (8).

Çalışmadaki amacımız, gelişmiş ülkelerde bile yenidoğanın en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan hipoksik iskemik ensefalopatik yenidoğanların idrar ve serum aktivin A düzeylerinin belirlemek, HIE nin takip ve tedavi çalışmalarına ışık tutabilmektir. Nitekim yapılan araştırmalar sonucu nitelikli antenatal bakımın sağlandığı, riskli gebelerin erken saptanıp yakın izleme alındığı, doğumların uygun koşullarda yaptırılıp yenidoğanın gerektiğinde hemen resüsite edilebildiği toplumlarda HIE sıklığının çok azaldığı görülmüştür. Böylece erken dönemde uygun tedavi ve rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Anoksi: Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilen tam oksijen eksikliğidir.

Hipoksi: Arteryal oksijen konsantrasyonunun normalin altında olmasıdır.

İskemi: Hücreler ve organlara normal fonksiyonlarını sağlayabilecek kan akımının yetersizliğidir (12).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE); oksijen ve glukozun nöronal dokularda azalması sonucu ortaya çıkan, yenidoğan beyinde şiddetli hasara ve ömür boyu sekellere sebep olacak neonatal martalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (13).

Perinatal asfiksi; hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikte görülen düşük apgar skoru, kord kanında asidoz ve HIE'ye bağlı ortaya çıkan klinik tablodur (14).

İNSİDANSI

Ülkemizde HIE' nin gerçek sıklığı bilinmemekle beraber fetal ve neonatal resusitasyonun zamanında ve doğru bir şekilde yapılması ile HIE'nin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (15). HIE'nin insidansı genellikle gebelik yaşı ile değişmekle beraber her 1000 term bebekten bir veya ikisinin özellikle perinatal asfiksiye bağlı HIE geliştirdiği düşünülmektedir. Neonatal dönemde HIE geliştiren hastaların %15-20'si ölümlerle yaşayanların yaklaşık %25'inde serebral palsi, mental gerilik veya epilepsi gibi nörolojik sorunlar görülmektedir (16).

Perinatal asfiksinin patogeneğinde %20'sinin antepartum, % 30'unun intrapartum, %35 inin antepartum+intrapartum, %10'unun postpartum dönemde geliştiği söylenmektedir (17).

ETYOLOJİ

Tablo 1. Perinatal Dönemde Hipoksi- iskeminin başlıca sebepleri.

Hipoksi Nedenleri	İskemi Nedenleri
Plasentadaki gaz değişiminde bozukluk	Serebrovasküler otoregülasyonun kaybı
Natal ve/veya postnatal solunum yetersizliği	Kardiyak yetersizlik
Persistan fetal dolaşım	İntrauterin asfiksi
Konjenital kalp hastalığına sekonder ciddi sağ sol şant	Hipoksemi
	Hiperkapni
	Asidoz

Tablo 2. Perinatal hipoksi-iskemi riskini arttıran faktörler.

Maternal	Fetal	Postnatal
Abruptio placentae	Prematüre doğum	Anemi
Plasenta previa	İkiz gebelikler	Şok
Postmatürite	Intrauterin büyüme geriliği	Pulmoner yetmezlik
Kordon sarkması-dolanması	Kalp hızı ve ritim bozuklukları	Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
Plasental yetmezlik	Respiratuar distressendromu	
Hipotansiyon veya hipertansiyon	Asidoz	
Anormal uterus kasılmaları	İnfeksiyonlar	
Hipoventilasyon	Uzamış doğum	

Doğum eylemi sırasında asfiksi oluşturacak beş temel mekanizma

- 1) Doğum ağrıları sırasında, umbilikal kordun sıkışması gibi durumlarda umbilikal kan akımının kesilmesi sonucu fetal asfiksi
- 2) Ablatio plasenta gibi plasentanın ayrılması nedeniyle plasentadan değişimin yetersizliğinden doğan fetal asfiksi
- 3) Plasentanın anne tarafındaki perfüzyonunun yetersizliğine (örneğin maternal hipotansiyon) sekonder fetal asfiks
- 4) Normal doğum eyleminin geçici ve aralıklı hipoksisini tolere edemeyen etkilenmiş fetustaki asfiksi
- 5) Akciğerlerin solunum işleminin yerine getirilememesine bağlı yenidoğan asfiksisi (18, 19).

FETAL DİSTRES

Fetusun stres altında olmasıdır. Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması için fetal distres semptomlarının erken tanınması zorunlu olup her antenatal takipte yapılacak ultrasonografi ile erken dönemden itibaren fetal gelişimin izlenmesi gerekir. Yenidoğan hastalarının en az %20' sinde fetal distres saptanabilir (20).

Kronik Fetal Distres

Kronik fetal distres, büyüme ve gelişmeyi etkileyen subletal fetal bozukluk dönemini tanımlamaktadır (21). Kronik fetal distres tanısına götürebilecek en erken çalışmalar, her antenatal takipte yapılacak uterus fundusunun ve karın çevresinin ölçümüdür.

Fetal vücut hareketleri, fetus sağlığının bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Kardiyotokografi ile fetal kalp ritm değişimleri izlenir. Klinikte kronik plasenta yetersizlik ikinci trimestrede başlamışsa, fetus organlarında “simetrik” bir gelişme geriliği, üçüncü trimestrede başlamışsa “asimetrik” bir gelişme geriliği vardır (26).

Tablo 3. Kronik fetal distres sebepleri (22, 25).

Anneye ait nedenler	Fetusa ait nedenler	Plasentaya ait nedenler
Diyet (besin alım yetersizliği, enflamatuar barsak hastalıkları, pankreatit, geniş barsak rezeksiyonu).	Çoğul gebelikler	Anormal kordon insersiyonu (valemantoz insersiyon)
Hipoksi (astma, kistik fibrozis, siyanotik kalp hastalıkları, bronşektazi, kifoskolyoz, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama).	İkizler arasında transfüzyon sendromu	Plasenta dekolmanı
Vasküler bozukluklar (preeklampsi, kronik hipertansiyon, kollajen vasküler hastalık, diabetes mellitus).	Konjenital enfeksiyonlar	Plasenta previa
Renal hastalıklar (glomerulonefritler, arteriolar nefroskleroz)	Kromozomal anomaliler (Trizomiler13,18,21, Turnersendromu, delesyonlar)	Plasental infarktlar
Hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler)	Konjenital anomaliler (mikrosefali, anensefali, kardiyovasküler defektler, gastrointestinal ve genitoüriner anomaliler, iskelet displazileri)	Plasenta sirkum vallata
Uterus anomalileri		Koryoanjyoma
Çevresel nedenler (sigara, alkol, eroin, kokain, antikonvulsif ilaçlar, antimetabolitler)		

Akut Fetal Distres

Travay başında, ortasında veya kronik plasenta yetersizliği zemininde aniden gelişir

Tablo 4. Akut fetal distrese yol açan nedenler (24, 26).

Anneye ait nedenler:	Plasenta ve eklerine ait nedenler:
Uterin hipertoni (tetanik kontraksiyonlar, aşırı oksitosin kullanımı)	Plasenta dekolmanı
Azalmış uterin kan akımı (akut kalp yetersizliği, hipotansiyon, şok)	Plasenta previa
Azalmış kan oksijenasyonu (hipoksi, hiperkapni).	Kordon kompresyonu (düğüm, prolapsus, dolanma)
	Plasental yedeklerin yetersizliği (postmatürite, plasentanın erken yaşlanması)
	Vasa previa rüptürü

Tablo 5. Akut fetal distresin işaretleri

Hipoksinin başlattığı mekanizmalar	Klinik sonuçlar
Erken barsak aktivasyonu Mekonyum pasajı	Yeşilimsi amniyotik sıvı
Kalp fonksiyonunun depresyonu	Fetal kalp monitorü ile; Kalp hızında düşme (N 120-160/ dk) Kardiyotokogramda patolojik kalp hızı
Erken solunum stimülasyonu	Fetal ultasonografi ile; Amniyotik sıvı(+/- mekonyum asp) fetusun solunum hareketleri, tonusu, plasental bozuklukları ve amniyotik sıvı

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ VE BEYİN HASARI

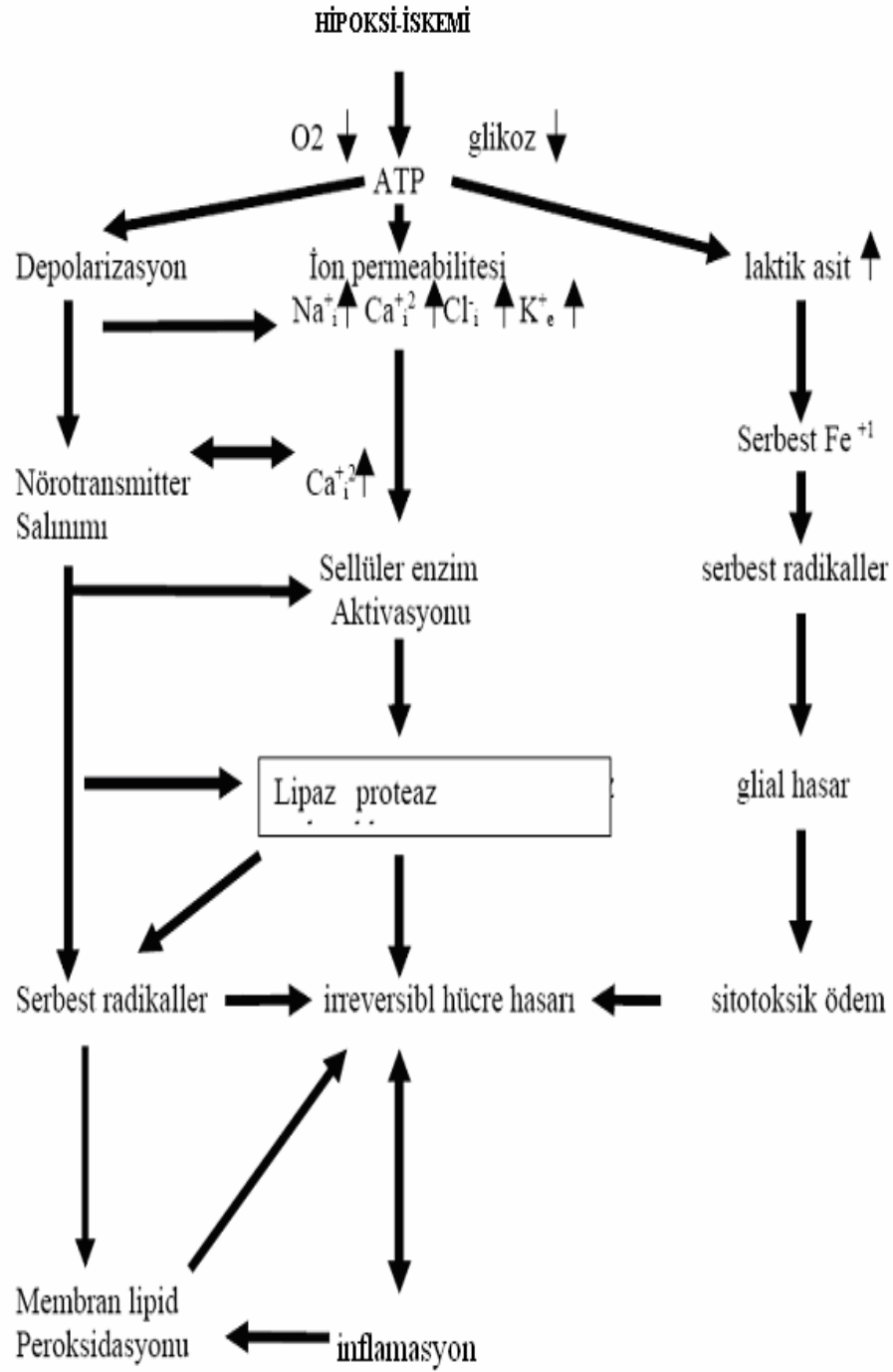
Hipoksik ve/veya iskemik olaylara sekonder olarak oksijen ve glukozun nöronal dokularda azalması sonucu kalıcı beyin hasarına yola açan yenidoğanının en önemli mortalite ve morbidite sebebidir (29, 30).

Tablo 6. Yenidoğan bebeklerde erken dönemde ensefalopati nedenleri.

-
- Hipoksi -iskemi
-
- İnfeksiyon - Neonatal menejit

 - İlaçlara bağlı - Maternal anestezi/analjezi
 - Maternal ilaç bağımlılığı
 - Neonatal sedatifler/antikonvülzanlar
 - MSS malformasyonları
 - İntrakranial kanamalar
 - Metabolik -Hipoglisemi
 - Hiponatremi/hipokalsemi
 - Bilirubin ensefalopatisi
 - Aminoasidemiler
 - Organik asidemiler
 - Pridoksin bağımlılığı
 - Laktik asidemiler
 - Üre siklusu bozuklukları
-

BEYİN HASARININ PATOFİZYOLOJİSİ



Şekil 1. Hiposik iskemik ensefalopatinin patogenezi.

Hücre ölümünün apoptozis ve nekroz olmak üzere iki çeşidi vardır. Apoptozis hücrede plazma zar bütünlüğü bozulmadan, hücreler arası sinyal sistemi bozukluğana bağlı gelişen programlı hücre ölümüdür. Nekroz ise iskemik ve mekanik travma gibi çevresel değişimlerin neden olduğu fizyolojik olmayan, pasif bir süreçtir (4). Asfiksi sonrası nöron ölümü nekrozla başlayabileceği gibi apoptozis sonucu da olabilir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında Hipoksik iskemik (HI) sonrası her iki sürecin birden ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yenidoğan beyninde yetişkinden farklı olarak seçici nöronal hasar görülür. Buda nörotoksik eksitatör aminoasit olan (EAA) glutamatı içine alan gelişimsel değişiklikleri ve immatür nöronların nekrozdansa apoptozis ile ölmesinden kaynaklanır (35-38, 57).

Hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisinde primer olay plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal pulmoner ventilasyonun bozulması sonucu arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmesidir (39, 40).

Sistemik kan basıncındaki değişimlere rağmen serebral kan akımındaki devamlılık otoregülasyon olarak isimlendirilir. Serebral iskemik ve reperfüzyon vasküler otoregülasyonun azalmasına yol açarak hücrelerin ölümü ve doku hasarına sebep olur. Hipoksi sonucu otoregülasyon bozulup serebral arteriollerin perfüzyonu; basınç değişikliği ve CO₂ konsantrasyonuna verdiği cevapta değişerek basınçtan bağımsız serebral kan akımına neden olur (10, 17).

Beynin normal fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için oksijen ve glukozun yeterli miktarda bulunması gerekir (41). Hipoksik iskemik boyunca oksijenin azalması ile mitokondri içinde NADH ve FADH, hücre içinde ADP ve AMP düzeyleri artar. Artan AMP düzeylerinden sırayla adozin, inozin ve hipoksantin oluşmaktadır. Beyin ATP konsantrasyonunun azalması ile çeşitli iyon kanalları (özellikle Na⁺-K⁺ pompası) görevlerini yerine getiremezler. Hücre membranı değişerek bazı nöronlar hiperpolarize diğerleri ise depolarize olur. İntraselüler enerji yetmezliği asidoz gelişimine, sitotoksik serebral ve primer nöronal ölüme neden olur (42- 45).

Ratman ve Olney ve arkadaşları; uzamış nöronal depolarizasyonun hızlı ve yavaş hücre ölümüne neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hızlı hücre ölümü, Na^{++} 'un glutamata bağlı iyon kanalları yoluyla fazlaca hücre içine girmesi ile klorun (Cl) 'un ve daha fazla katyonun nöronlara girmesine neden olarak suyu hücre içine çeker ve sonuçta osmatik lizis oluşur (17).

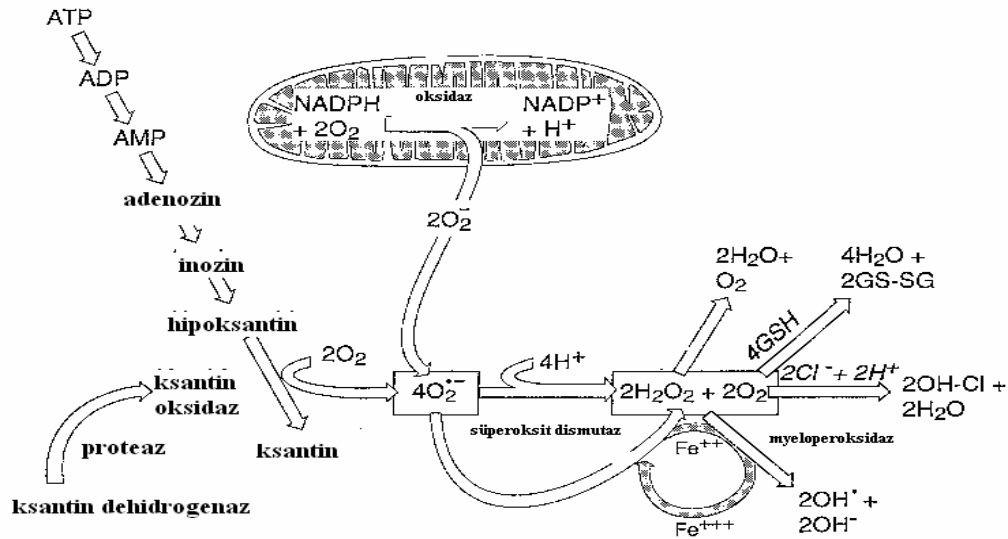
Serebral hipoksi iskemi boyunca hücre ölümüne en çok yol açan, merkezi sinir sisteminde konsantrasyonu en yüksek olan nörotransmitter glutamattır. Hücre içinde asidoz gelişimi, glutamat reseptörleri aracılığıyla nörotoksik etkinin artmasına sebep olmaktadır (46, 47). Hipoksi sırasında nörotransmitterin salınımında artma ve reuptake'in azalması sonucu en önemli eksitator nörotransmitter olan glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonu artar (60). Glutamat salınımı \uparrow ; akut dönemde sitotoksik ödeme, geç dönemde ise hücre içine Ca^{++} girişini arttırarak plazma membranının bozulmasına ve irreversibl hasara neden olmaktadır (48, 49). Ca^{++} 'un hücre içerisine girişinin artması ile NOS aktive olur. Yüksek NO membranlardan glutamat salınımının artmasına yol açar. Aynı zamanda moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, apoptozisin ve nekrozun potansiyel indükleyicisi olan serbest radikalleri oluşturup nörotoksik etki yapar (50, 51). Glutamat postsinaptik iyon kanallarında N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederek NO sentetaz (NOS) ile NO yapımına yol açar (53). Nitrik oksit, mitokondriyal elektron transport zinciri elemanlarını inhibe etmektedir (4).

Mekanik ventilasyon, nitrit oksit artışı ve ekstrakorporal membran oksijenasyonu gibi risk faktörleri sonucu yenidoğanda akut veya kronik perinatal hipoksi gibi komplikasyonların ortaya çıktığı görülmüştür (10).

İntra ve peripartum asfiksi perinatal hipoksik iskemik hasara, serbest radikallerin artmasına, oksidatif strese yol açar. Serbest radikaller (SR) reaktif radikallere dönüşür. HIE 'de oluşan SOR fizyolojik koruyucu kapasiteyi aşacak miktardadır (4).

SOR üretiminde iki önemli yol vardır. Birincisi eikosonoid metabolizması, ikincisi ATP'nin yıkımı sonucu adenin nükleotitlerinden ürik

asitin sentezlendiği ksantin yoldur. Araşidonik asitten prostoglandin (PG) oluşumu sırasında SOR üretilmekte ve bunu takiben lipid peroksidasyonu gerçekleşmektedir. Ksantin yolunda üretilen SOR hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne neden olmaktadır.



Şekil 2. Serbest oksijen radikallerinin oluşum mekanizmaları.

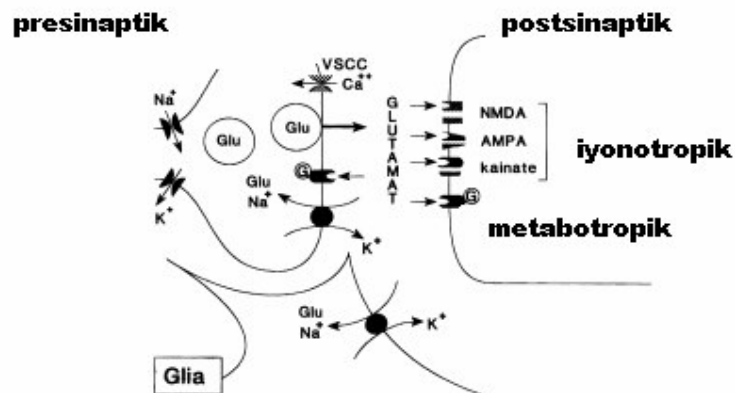
Fizyolojik şartlarda demir (Fe), ferritin, transferrin gibi proteinlere bağlı ve non-toksik ferrik durumda bulunur. Hipoksi-iskemi sırasında redoks siklusu aktif hale gelince demir bağlı olduğu proteininden serbest hale geçer. Oligodendrositler demirden zengin oldukları için serbest radikal hasarına hassastır. Yapılan çalışmalarda asfiksiden sonra yenidoğan hayvan beyinde serbest demirin artıp oksidatif stresini önceden haber verdiği gösterilmiştir (4, 53- 56).

Glutamat ve Glutamat Reseptörleri

Glutamat ekisini iki tip reseptör ile göstermektedir; birincisi *metabotropik glutamat reseptörleridir*. Bu reseptörler Amino asit dizilimlerine göre 3 sınıfa ayrılmaktadır. Her sınıfın farklı sinyal iletim mekanizmaları vardır. Birinci sınıf metabotropik glutamat reseptörleri fosfolipaz C'yi aktive ederek 2.

ve 3. sınıf metabotropik glutamat reseptörleri adenil siklaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedirler (48).

Glutamatın reseptörlerinin ikincisi iyonotropik glutamat reseptörleridir. Bunlar N-metil-D-aspartat (NMDA), 5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat (KA) reseptörleridir. NMDA reseptörleri hipokampusun CA1 bölgesinde, talamusta, striyatuma, serebellumun purkinje ve granül hücrelerinin bulunduğu tabakalarda ve serebral korteksin 3. 5. ve 6. tabakalarında bulunmaktadır. AMPA reseptörleri serebral korteksin derin tabakalarında, KA reseptörleri ise sadece hipokampusun striyatuma lüsidum tabakasında bulunmaktadır. Perinatal nöronal hasarda hipokampus, serebellum ve bazal gangliyonlar sık tutulan ve glutamat nöronun çok fazla bulunduğu bölgelerdir. NMDA, AMPA ve KA reseptörlerinin aktive olması durumunda Ca^{++} kanalları açılarak hücre içi serbest Ca^{++} 'da artışı olmakta bunun sonucunda da aktive olmuş proteaz, lipaz ve endonükleazlar hücre ölümüne sebep olmaktadır (62, 63).



Şekil 3. Glutamat resöptörleri.

Yapılan hayvan deneyi çalışmaları ve insanlardaki klinik gözlemler hasarın iki fazlı olduğu göstermişlerdir. Hipoksik iskemik olayın başlangıcı ile reperfüzyon ve reoksijenasyon sırasında görülen primer nöronal hasar (I. faz), resüsitasyona rağmen hasarın devam ettiği sekonder nöronal hasar (II. faz) (30).

Primer Nöronal Hasar:

Hipoksik-iskemik olay süresince intrasellüler enerji azalıp membran pompa yetmezliğine ve hücre sel permabilitede değişikliğe yol açar. Hücre içine su girmesi, dokuda bulanık şişme ve vakuolar sitoplazmik dejenerasyona yol açarak sitotoksik serebral ödem ve primer nöronal ölüme neden olur (101). Resüsitasyonu takiben sağlam kalan nöronlar hücre içine Ca^{++} girişi ve postiskemik serebrovasküler disfonksiyon nedeniyle olabilecek hasarlara karşı daha hassastır.

Postiskemik serebrovasküler disfonksiyon:

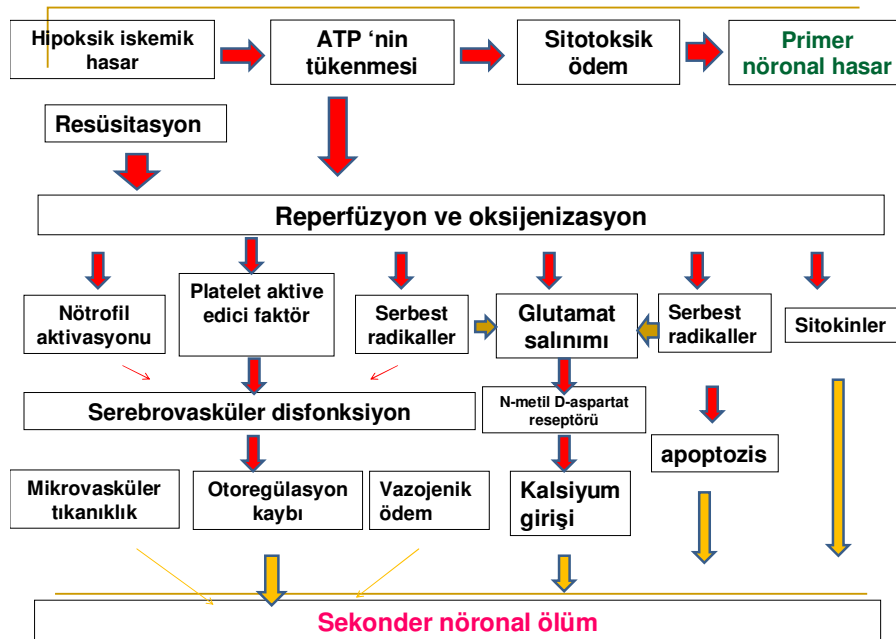
Kalsiyumun aracılığı ile vazoaktif ajanların aktivasyonu serebral hemoraji ve reperfüzyon hasarına yol açar Reperfüzyon özellikle beyin hasar için başlangıç noktasıdır (10). Resüsitasyon sonrası oluşan reperfüzyon ve reoksijenizasyon sonucunda pek çok mekanizma serebrovasküler disfonksiyonun gelişmesinde rol alır. Nötrofiller, platelet aktive edici faktör (PAF), eikosanoidler (trombaksan, prostaglandinler ve lökotrienler) ve serbest radikaller daha çok damar endoteli ve permeabilitesi üzerine etki ederek serebrovasküler disfonksiyona neden olurlar. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ve poliansatüre yağ asitleri (özellikle araknoid asid)'nin salınımı serbest radikallerin oluşumundan dolayı doku hasarını uyarabilir. Kalsiyumun nitrik oksid sentazı aktive etmesi ile nitrik oksid oluşumu artar, hücre ölümüne neden olur (17). Özellikle reperfüzyon sırasında serbest yağ asitleri ve prostaglandin metabolizmasından oluşan serbest radikaller direkt olarak damara etkisi ile kan beyin bariyerinin permeabilitesinin artmasına, indirekt olarak da nötrofil aktivasyonu ve PAF yapımının stimülasyonuna yol açar. Serebrovasküler otoregülasyondaki bu anormallikler sağ kalan nöronların iyileşme yeteneklerini tehlikeye sokarak sekonder nöronal hasara yol açar. Hipoksi-iskemi periyodundan çok resusitasyon sonrası reperfüzyon ve reoksijenizasyon döneminde sekonder beyin hasarı gelişmektedir (59).

Sekonder Nöronal Hasar ve apoptosis:

Asfiktik hasar ve hücre ölümünün 2.Fazı, uygunsuz asidozun uyarılması olarak bilinir. Sekonder beyin hasarı döneminde sitokinler ve diğer proteinler fazla salgılanmakta, lipitler ve proteinler oksitlenip sitotoksikoksijen radikalleri ortaya çıkmakta, son derece reaktif olan bu ürünler biyolojik makromoleküllerin peroksidasyonuna neden olmaktadır (4, 61). Serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinlerin artmış konsantrasyonları endojen büyüme faktörlerine cevabı arttırır. Gluckman ve arkadaşlarına göre bu faz klinik olarak postasfiksiyal konvulziyonların ortaya çıkmasıyla tanınır (17). Organizma özellikle serebral hasarı önlemek için kardiyak debiyi arttırır. Asfiksi devam ettiği taktirde kardiyak atım giderek azalır. Hipotansiyon, renal kortikal irreversibl olarak kabul edilen bu safhada hastalar genellikle kaybedilir.

Vögel ve arkadaşları asfiksiden ölen yenidoğanlarda olayın %97'sinin hücrenel nekroz olduğu görülmüştür (101). Postasfiksiyal dönemde nöron ölümü hipoksik iskemik olayın direkt sonucu olarak nekrozla başlayabileceği gibi apoptozis sonucu da olabilir. Sekonder nöron ölümü birbirleriyle ilişkili bu iki olayın birlikte sonucudur (17).

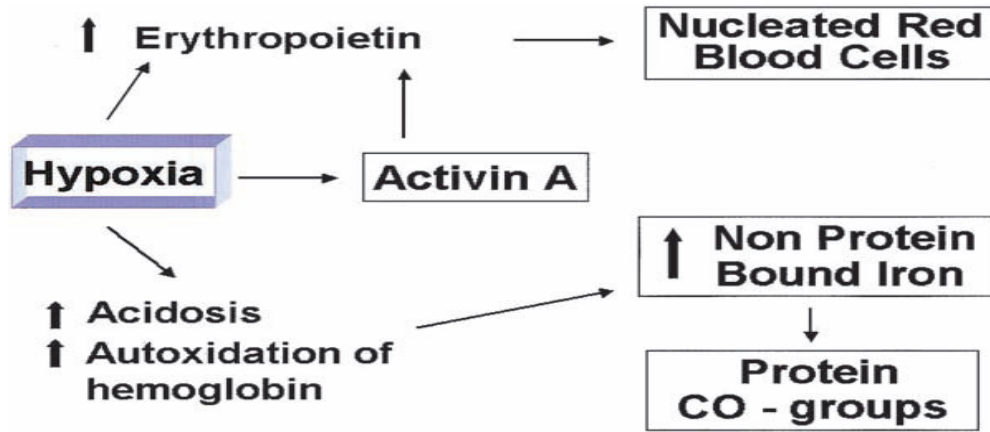
Dolaşımın ani kesilmesi sonucu akut iskemi ortaya çıkıp organizmada çeşitli doku ve organlarda fonksiyon, metabolizma ve yapı bozuklukları görülebilir (31). İskemi, dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak anaerobik enerji üretimi durması nedeniyle hipoksiden daha hızlı hücre hasarına yol açabilir. İskemik dokularda kan akımı düzeldiğinde serbest radikaller (SR) oluşmakta ve iskemik reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir (32- 34).



Şekil 4. Primer ve sekonder nöronal hasar.

Olayın başlangıcında fosfokreatin deki azalma resusitasyon ile tersine çevrilebilir. İntrasellüler pH ve diğer hücresel enerji durumunun belirteçleri sıklıkla yaşamın 1 gününde normal kalır, 24 saatten sonra 2. derece hasar gelişir (17). Enerji yetersizliğinin kombine etkisi olarak; asidoz, glutamatın serbest kalması, intrasellüler kalsiyum artışı, lipid peroksidasyonu ve nitrit oksidin nörotoksik etkisi ile hücrelerin yıkımı ve hücre ölümü gerçekleşir. Klinik bulgular hipoksik iskeminin şiddetine, zamanlamasına ve sürekliliğine bağlıdır. Tipik semptomlar yavaş yavaş gelişip ortalama 72 saatte ortaya çıkar (30). Hayvan ve insan çalışmaları perinatal serebral hipoksik iskeminin iyileşme süresi boyunca sekonder enerji yetersizliğinin devam ettiğini göstermişlerdir. Gecikmiş serebral enerji yetersizliği olarak da tanımlanan bu durum immatür sıçanlarda, yenidoğan domuz yavrularında, koyun fetüslerinde çalışılmış olup, iyileşme döneminin 24- 48 saat kadar devam edip ve kalıcı beyin hasarının gelişimine önemli katkı da bulunduğu göstermişlerdir (64).

Yapılan çalışmalarda Aktivin A'nın hipoksik iskemik beyin hasarına yol açtığı, hipoksi/asfiksi ve apoptozise hazırlık şeklinde beyin hasarını tetiklediği gösterilmiştir (9, 58).



Şekil 5. Aktivin A hipoksi ilişkisi.

AKTİVİN A

Aktivin A hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, nöronların hayatta kalmasını, erken embriyolojik gelişimi ve eritropoezi sağlayan (65), SSS tarafından özellikle beyin hasarına karşı sinirsel devamlılığı sağlamak amacı ile üretilen, transforming growth faktör-beta (TGF B) ailesine bağlı büyüme faktörüdür (6).

Aktivin A'nın dolaşımdaki yarı ömrü bir saattir. Nöron hasarından sonra aktivin A'nın kana sürekli salgılandığı görülmüştür. Düşük molekül ağırlıklı aktivin A pasif mekanizmalar ile idrara geçer. Hipoksi/ asfiksinin beyinde yaptığı hasara bağlı olarak idrarda aktivin A konsantrasyonu artar (66, 67).

Aktivin A, fetoplesantal ünit tarafından gebeliğin ilerleyen dönemi boyunca anne kanına salgılanması artan, vasküler endotelial hücrelerden ve damarların düz kas hücrelerinden salgılanan TGF- B ailesine bağlı dimerik bir glikoproteindir (7) Aktivin A; plesanta, desüdia, fetal memranlar tarafından üretilir (4). Preeklempsi ve fetal büyüme geriliği gibi fetoplesental hipoksemi ve plesenta perfüzyonun azalmasından kaynaklanan sebepler maternal serum ve umbilikal kordda aktivin A konsantrasyonunun artmasına sebep olur (68).

Maternal aktivin A genellikle plesanta orjinli olduğu için fetal sirkülasyonda ki Aktivin A konsantrasyonu anne serumuna göre daha düşüktür (69- 71). Gonadlar, böbrek, karaciğer ve adrenal bezler gibi çok sayıda fetal doku mRNA Beta A sub üniti salgılayarak fetal aktivin A için kaynak oluşturmaktadır. Gonadal orjinli aktivin A düzeylerinde cinsiyet açısından fark yoktur. Fetal sirkülasyondaki en önemli aktivin A kaynağı fetal adrenal bezlerdir. Fetal aktivin A üretimi stres ve/ veya doğumla ilişkili potansiyel değişikliklere bağlıdır. ACTH'nin fetal adrenal korteks maturasyonunu stimüle etmesi ve adrenal zonda kortizol üretimi aktivin A salgısının artmasına neden olur (69).

İn vivo ve invitro çalışmalarda nöron hasarı modellerinde aktivin A konsantrasyonunun artıp nöroprotektif etki yaptığı gösterilmiştir (72, 73).

Yenidoğan ve yetişkin ratlarda serebral hipoksik iskeminin aktivin A salgılanmasını arttırıp orta beyin ve hipokampal nöronları koruduğu gösterilmiştir (4).

Temporal lop epilepsisi olan sıçan modellerinde amigdola ve korteksde aktivin A konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (74).

Tavşan koroid pleksus epitel hücreleri, kortikal nöronlar ve hipokampus da lokalize aktivin A proteini görülmüştür. Tavşan BOS' unda bakılan aktivin A konsantrasyonunun seruma göre 5 kat fazla olduğu görülmüştür (75). Yapılan çalışmalar sonucu hipoksik iskemik insan modellerinde BOS da aktivin A konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (74, 76).

Hipoksemi, fetal sirkülasyondaki aktivin A konsantrasyonunun artmasını sağlayan major tetikleyici faktördür (65). Tong ve arkadaşları gebe koyun modellerinde comman internal iliac arterleri klempleyip akut fetoplesantal hipoksemiye sağlamak için yaptıkları çalışmada fetal aktivin A konsantrasyonunun on kat arttırdığı gözlenmiştir. Böylece aktivin A'nın fetoplesantal oksijenizasyon için kullanılan bir markır olduğu gösterilmiştir. Aktivin A seviyelerindeki artış, hipoksi devam ettiği sürece görülür. Klemp ortadan kalkınca normale döner. Gözlemlerin ve yapılan deneysel çalışmaların ışığı altında fetal aktivin A düzeyi ile umblikal arter pH' sı ve fetal oksijenizasyon ($SaO_2 < \% 50$) arasında ters ilişki olduğu görülmüştür (69, 70, 77- 79)

Aktivin A'nın hipoksik iskemik beyin hasarından sonra konsantrasyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır. Perinatal hipoksi, IVH ve HIE gelişimi ile yenidoğan bebeklerde aktivin A konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. İntrauterin fetal hipoksiden ölenlerin amniyotik sıvısında, hipoksik pretermilerin plazmasında aktivin A konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (80-82).

Kronik fetoplesantal hipokseminin sonucu intrauterin gelişme geriliği olabilir. Tong ve arkadaşları IUGR olan fetusların SGA fetusa göre aktivin A konsantrasyonunun 3 kat arttığını göstermişlerdir. Maternal serumda tek bir

aktivin A konsantrasyonunun dahi yüksek olması fetusun küçük olabileceğinden şüphelenip IUGR ve SGA ayrımı yapılması gerekir. Normal ölçülere sahip gebe kadınlar (>10P) ile SGA (<10 P) fetusların Aktivin A düzeyleri birbirine benzer sonuçlar verirken bunun tam tersi olarak IUGR olanlarda 2-4 kat, preeklampsisi ve IUGR olan hastalarda 8 kat aktivin A düzeylerinde artışı görülmüştür (83).

Nörodejeneratif hastalıklarda eksitotoksinler nöron hücre ölümüne eşlik eder. Park JS ve arkadaşları nörodejenerasyonu takiben nörogenesis için Aktivin A sekresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Intraventricüler Aktivin A infüzyonunun yenidoğanda dentat gyrusta, yetişkinlerde hipokampus'un CA₃, ve CA₁ tabakalarında nöron sayısında artışa yol açtığı görülmüştür. Aktivin A liposakkarit uygulamasını takiben in vivo olarak gliosis üzerinde, in vivo ve in vitro olarak da mikroglial proliferasyon üzerinde inhibitör etki gösterir. Aktivin A'nın merkezi sinir sistem inflamasyonunu düzenlemesi ve nöroogenesisteki rolüyle uyumlu olarak Aktivin A antagonisti olan folistatinin intraventricüler infüzyonu, nörodejenerasyonu takiben nörogenesis için ciddi bozukluklara yol açtığı, mikroglia ve reaktif astrosit sayısında artışa sebep olduğu görülmüştür. Aktivin A'nın endogenez inhibisyonu nörodejenerasyona takiben ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta rol alır. Aktivin A anti inflamatuvar etkilerini, nörodejenerasyonu takiben gösterir. NSAI uygulanması, folistatin'in nörogenesis üzerindeki inhibitör etkisini in vivo olarak tersine çevirir. Aktivin A yetişkin santral sinir sisteminde eksitotoksik nörodejenerasyonu takiben nörogenesis için gerekli olup, nöronların inflamatuvar yanıtı baskıladığı, rejenerasyonu düzenlediği, akut ve kronik nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesini sağladığı gösterilmiştir (84).

Aktivin A'nın enflamasyon ve hücre ölümündeki rolü

Hipoksik iskemiye yanıt olarak biyokimyasal ve metabolik çok sayıda kompleks olay aktivin A salgılanmasına yol açar (85).

Aktivin A; iskemik beyin hasarının yol açtığı enflamasyon ve hücre ölümüne karaciğerden akut faz reaktanların salınımını arttırarak cevap oluşturur. Erişkin beyinde HI den 4-6, yenidoğan beyinde 42 saat sonra

nötrofil migrasyonu olmaktadır. Bu olayı takiben serum glukokortikoid ve sitokin düzeyleri artıp beyinde inflamatuvar yanıt başlamaktadır (86-88). Hipoksik-iskemik beyin hasarında kronik lezyonlar çok çeşitli olup term yenidoğanlarda akut dönemden en az üç hafta sonra gelişmektedir (64).

İnflamasyon sitokin kaskadı ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenen kompleks bir süreçtir. Sitokin ailesi interlökin, interferon, TNF alfa, İmmunoregülatör sitokin olan TGF -B ve bu aileye üye olan aktivin A yı içerir. TGF- B ve aktivin A; sepsis, menejit, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve karaciğer hastalıkları gibi akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda rol alan önemli bir faktördür. TGF-B,hücrelerin büyümesini, gelişmesini, farklılaşmasını, nöronların hayatta kalmasını ve erken embriyolojik girişimi sağlar. İnflamasyonda fibrinojen ve haptoglobulin gibi tip 2 akut faz proteinlerini uyarıp makrofajlardan reaktif oksijen radikallerinin üretimini baskılar.

Aktivin A, TFG-B ailesine üye olup inflamasyonda TGF B ile benzer yada zıt fonksiyon yapmaz. Aktivin A ve TFG-B sistemik inflamasyon sırasında kana farklı zamanlarda salgılanırlar .Aktivin A, non reaktif olarak salınıp prolitik yolla aktif hale gelen TGFB dan farklı olarak aktif dimerik bir protein olarak salgılanır.

Kemik iliğinde makrofajlardan, MSS de koroid pleksus ve nöronların epitel hücrelerinde mikrogliyal ve makrofajlardan salgılanan aktivin A, TNF alfa ve IL -1 gibi sitokinleri stumule edip bunları sırası ile 45 ve 12 kat arttırır.

Aktivin A, COX-2 nin salgılanmasını regüle edip Prostaglandin E2 ve tromboksan B2 salgılanmasını arttırır. Nitrit oksit sentazı indükler, nitritin üretilip toplanmasına izin verir. Aktivin A periferal monositler için kemotaktandır.

Aktivin A'nın proinflamatuvar olayları hematopoetik hücre ile sınırlı değildir. Aktivin A, IL-10 ve anti inflamatuvar sitokinleri baskılayıp insan prostetik epitelyel hücrelerin büyümesini stumule eder. Aktivin A; IL -6 ve IL-8

üretimini stimule edip gebelik membranlarında önemli immünomodülatör rol alır.

Aktivin A'nın en karakteristik anti inflamatuvar etkisi IL-6'ya antagonist olmasıdır. Aynı zamanda IL-11 ve IL-1 B diğer antagonist olduğu proinflamatuvar sitokinlerdir. Aktivin A, IL-1 B'nin proinflamatuvar sitokinleri üretilmesini inhibe eder, ayrıca IL-1 resöptör antagonistlerini artırıcı etkisi de vardır.

Aktivin A'nın lokal konsantrasyonlarının anti yada proinflamatuvar olarak bifazik etki yapması, düşük konsantrasyonlarının stimulatör, yüksek konsantrasyonlarının inhibitör etki yaptığını düşündürmektedir

Aktivin A, B cell den IL-6 salgılanmasını ve karaciğer hücre proliferasyonunu, monositlerin fagosite etmesini ve akut faz proteinlerinin üretilmesine zıt etki yapar

Aktivin A'nın etkileri hücreye spesifiktir. Heryerde IL-6 ya zıt etki yapmaz. Sıçan timosit kültürlerinde IL-6 proliferasyonunu artırıcı etki yapar. IL-6 ya yaptığı zıt etki ile B hücre ve myeloblast proliferasyonunu, akut faz proteinlerinin sekresyonunu inhibe eder. Aktivin A, B ve T hücreleri aracılığı ile olan apoptozisi indükler. Eritroid seriden köken gelen hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarır (89).

Folistatin Aktivin A bağlayıcı protein olup aktivin A'nın fonksiyonlarını ve etkisini inhibe ederek enflamasyona direk cevap verir. Folistatin ve aktivin A'nın yaşla beraber insan serum konsantrasyonları artar (72). Koyunlarda inflamasyon, insanlarda septisemisi sonrası aktivin A ve FS serum konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (90- 92). Aktivin A'nın proinflamatuvar sitokinler olan TNF alfa ve IL-6 ile aynı zamanda serbest kalması, akut sistemik inflamatuvar yanıtta rol alıp diğer proinflamatuvar sitokinleri regüle ettiğini düşündürmektedir (89).

Aktivin A; hepatositlerin DNA sentezinin otokrin inhibitörünü, hepatositlerin apoptozisini indükler. TGFB ile sinerjik etki gösterip karaciğer stellat hücrelerinden kollejen sekresyonunu artırır. Serum aktivin A

konsantrasyonunun; kronik viral hepatit, hepatoselüler kanser (CA), akut karaciğer yetmezliğinde yükseldiği gözlenmiştir. Yapılan invitro çalışmalarda monosit, makrofaj, kemikiliği ve vasküler endotel hücreleri kapsayan inflamatuvar sitokinleri takiben aktivin A sentezlenmesinin arttığı görülmüştür (89). Aktivin A monositlerden düzenli bir şekilde salgılanıp serbest bırakılır. Aynı kökten gelen monositle etkileşimde olan aktive T cell, CD 40 üzerinden aktivin A sekresyonunu artırır.

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Asfiksiyi takiben görülen santral sinir sisteminin primer bulgular konvülziyon, apne, solunum arrestini içeren anormal solunum paterni, huzursuzluk, postür ve hareket bozuklukları, anormal okülomatör ve pupiller cevap, yaygın hipotoni, ön fontanelde bombeliktir (93).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) sonrası klinik bulgular asfiksinin şiddeti, süresi, nörolojik tutulumun şiddeti, yeri, diğer sistemlerin etkilenme dereceleri ve yerleri, infantın gestasyon yaşı ile ilişkilidir.

Tablo 7. Hipoksik iskemik ensefalopatide saatlere göre klinik bulgular.

İlk 12-24 saat	Belirgin hipereksitabilite, Jitternes, nöbetler, apne
24-72 saat	Koma, solunum durmasına neden olan ataksik solunum, anormal okülomotor refleksler, bozuk pupiller cevap, intrakranyal kanama
72 saat sonra	Persistan strupor, beslenmeyi bozan anormal emme, yutma ve öğürme refleksi, jeneralize hipotoni

Hipoksik iskemik ensefalopati 'nin majör nörolojik bulgusu konvülsiyondur. HIE, yenidoğan konvülsiyonlarının %50-60'ından sorumludur Prematür bebeklerde %22,7, matür bebeklerde %0,16 oranında konvülziyon görülür (95). Konvülsiyonlar genellikle ilk 24 saat içinde başlar. Hasarın şiddeti ne kadar fazla ise başlangıç zamanı da o kadar erken olur (94). Term bebeklerde mültifokal-klonik veya fokal, preterm bebeklerde tonik ve deserebre postür benzeri nöbetler daha sık görülür (93). Konvülziyonlar ilk günlerde giderek artan sıklıkla olurken genellikle 2-5 gün sonra şiddeti azalır. HIE'nin klinik durumunun değerlendirilmesinde ilk defa 1976 yılında Sanrat&Sanrat'ın geliştirip daha sonra Levene ve arkadaşlarının modifiye ettiği gradeleme (evreleme) sistemi kullanılmaktadır (94, 96)

Tablo 8. Sarnat & Sarnat Evrelemesi.

Bulgular	Evre 1 Hafif ensefalopati	Evre 2 Orta ensefalopati	Evre 3 Ağır ensefalopati
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Strupor, koma
Nöromuskuler kontrol	Uyarıya aşırı Hasas	Spontan harekette bozulma	Spontan hareket yokluğu
Adele tonusu	Normal	Hipotonimi	Flaks
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri	Hiperaktivite	Hiperaktivite	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Yakalama refleksi	Canlı	Canlı	Azalmış, yok
Kompleks refleksler	Zayıf	Zayıf, yok	Yok
Emme			
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Okulovestibuler	Normal	Hiperaktif	Zayıf,yok
Tonik boyun	Hafif	Belirgin	Yok
Otonomik fonksiyon	Sempatik	Parasempatik	Deprese
Pupiller	Midriyazis	Miyozis	Eşit değil, ışık refleksi az
Kalp hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Sekresyon	Artmış	Azalmış	Değişken
Motilite	Normal, az	Artmış	Değişken
Nöbetler	Yok	Sık	Deserbresyon
EEG bulguları	Normal	Nöbet aktivitesine gördededdeğişend üşük voltaj	İsoelektrik hatta burst supresyonu
Semptomların süresi	<24 saat	2-14 gün	Günler- haftalar
Prognoz	İyi	Değişken	Ölüm, ciddi sekel

Perinatal asfiksi merkezi sinir sisteminin yanı sıra hastaların 2/3 ünde en az iki organ etkilenmektedir.

Tablo 9. Perinatal asfiksiniin MSS dışında organ tutulumu (99, 100).

Böbrekler	% 46,
gastro intestinal sistem	% 29,
Miyokard	% 19
Akciğerler	% 26

Hipoksik iskemik zedelenmeye cevap olarak kan akımı beyin, kalp ve adrenal bezlere yönlendirecek şekilde yeniden düzenlenir. Bu mekanizmanın yetersiz kalması myokard perfüzyonun bozulmasına, myokard yetmezliğine yol açar. Sistemik hipoksi ve metabolik asidoza bağlı pulmoner vazokonstriksiyon persistant pulmoner hipertansiyona yol açar (97, 99).

Yenidoğanda perikardiyum hiperaktivitesi, periferik perfüzyon yetersizliği, taşikardi veya bradikardi, karaciğer büyümesi, santral venöz basınçta artma, jeneralize ödem, kalpte üfürüm ve kardiyak aritmiler görülebilir (97).

Renal fonksiyonların bozulması oligoüri ve anüriye yol açabilir (99).

Serum transaminaz aktivitesi intrauterin veya perinatal asfiksiye bağlı hepatik hücre hasarını gösteren spesifik parametrelerden biridir (101).

Başlangıçta, katagolaminler ve kortizolün salınmasında artmaya bağlı olarak kan şekeri yüksektir. Kan şekeri glikojen depolarının aşırı tüketimi ve bazı vakalarda geç hiperinsülinizime bağlı olarak düşer. İlk 72 saate görülen erken hipokalsemi renal yetmezlik veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımına sekonder gelişir (97).

Yetersiz perfüzyona bağlı olarak barsaklardaki iskemi, hem term hemde preterm yenidoğanlarda artmış erken nekrotizan enterekolit riskiyle beraberdir. Ayrıca karaciğer lezyonları nekroza ilerleyebilir ve yüksek amonyak düzeyleri karaciğer yetmezliğinin bulgusu olarak ortaya çıkabilir (98).

Asfiksi ile oluşan hipoksi ve asidoz, damar duvarı zedelenmesine ve pıhtılaşma sistemini intrensek yolunun aktive olmasına ve yaygın damar içi

pıhtılaşmaya neden olur. Koagülasyon faktörlerinin miktarları azalır ve kanamaya eğilim artar (97).

Tablo 10 . Perinatal asfiksünün sistemik etkileri.

Santral sinir sistemi	HİE, beyinödemi, infarkt, intrakraniyal kanama, hipotoni, hipertoni, konvülsiyonlar
Pulmoner sistem	Persistan pulmoner hipertansiyon, Respiratuar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu, pulmoner hemoraji, aspirasyon pnömonileri
Kardiyovasküler sistem	Miyokard nekrozu, Triküsbityetmezliği şok, hipotansiyon, kalp yetmezliği
Gastrointestinal sistem	Nekrotizan enterokolit, hepatik disfonksiyon
Renal	Oligüri, akut renal yetmezlik, akut tubuler nekroz, idrar çıkışında gecikme, asfiktik mesane sendromu, renal ven trombozu
Endokrin	Uygunsuz ADH salınımı sendromu, adrenal hemoraji, adrenal yetmezlik, pankreatik yaralanma, hipotermi,
Metabolik	Metabolik asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperpotosemi
Hematolojik	Trombositopeni, DIC, polisitemi, beyaz küre hücrelerinde sola kayma
Deri	Subkutan yağ nekrozu
Damarlar	Vasokonstriksiyon, vazodilatasyon, permabilite Artması

NÖROPATOLOJİ VE KLİNİK YANSIMALARI

Kronik fetal hipoksi ve akut hipoksik iskemik zedelenme gestasyonel yaşa göre değişen nöropatolojik bulgularla sonuçlanır (95). Gestasyon yaşı 36 hafta ve üzerinde olanlarda serebral korteks, serebellar hemisferler, bazal gangliyonlar, hipokampus gibi subkortikal gri madde etkilenirken; gestasyon yaşı 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz madde yapılarındaki etkiler daha belirgindir (40). Bunların içinde hipokampus hipoksiye en duyarlı bölgedir. Beyaz cevherin akut lezyonunda, glial elementlerin proliferasyonu ile reaktif gliosis meydana gelmektedir. Reaktif gliosis, sentrum semiovale ve korpus kallosum'un da içinde bulunduğu serebral hemisferlerin periventriküler beyaz cevherinde oluşmaktadır.

Logitharajah ve arkadaşları preterm hipoksik iskemik infantlarda yaptığı çalışmada hasarın en fazla bazal ganglionlarda daha az şiddetle beyaz cevher, beyin sapı ve korteks de olduğu görülmüştür (102).

Akut hipoksik-iskemik beyin hasarında görülen diğer bir patoloji ise beyin ödemidir. Doku nekrozu serebral ödeme ilerler. Maksimum doku nekrozu ve serebral ödem 36-72 saat sonra görülür. Özellikle ciddi beyin hasarında beyin ödemiyle beraber lateral ventriküllerde daralma, serebral giruslarda düzleşme ve hipokampal yapılarda herniasyon görülmektedir (17).

Asfiksiyal beyin hasarının mekanizması tamamen açıklanamamıştır. Volpe, hipotansiyonla birlikte vasküler otoregülasyonun ortadan kalktığını ve serebral kan akımının azaldığını, bu durumun da doku nekrozuna ve sonuçta serebral ödem oluşumuna neden olduğunu ifade etmiştir (11).

Lupton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada asfiktik bebeklerin % 22'sinde intra kranial basınç artışı görülmüştür (17).

Beyin bölgelerinin iskemiye duyarlılık dereceleri aynı değildir (105).

Hipoksik iskemik beyin hasarında başlıca 6 çeşit patolojik lezyon gelişmektedir. Bunlar selektif nöron hasarı, status marmoratus, parasagittal beyin hasarı, periventriküler lökomalazi, intraventriküler veya periventriküler kanama ve fokal veya multifokal iskemik beyin lezyonudur. Rat çalışmaları iskemiden

sadece 10 dakika sonra selektif nöron hasarının geliştiğini göstermiştir (103, 104).

Asfiktik nöron hasarı sonrası ortaya çıkacak nöropatolojik özellikler

Matür yenidoğanda daha sık görülen lezyonlar

1. Selektif nöronal nekroz
2. Parasagittal serebral hasar
3. Status marmaratus
4. Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

Prematür yenidoğanda daha sık görülen lezyonlar

1. Periventriküler lökomalazi
2. Periventriküler hemorajik lezyonlar
3. Selektif nöronal nekroz
4. Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

Matür Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Bulgular

Selektif nöronal nekroz

Asfiksial nöronal hasarın en sık karşılaşılan tipidir. Nöropatolojik görünümü nöron ve astrosit kaybı şeklindedir.

Tablo 11. Selektif nöronal nekrozun görüldüğü yerler ve klinik sonuçları (18, 40, 106, 107).

Lezyonun görüldüğü yer	Klinik
Serebral korteks ve talamusta	Bilinç düzeyinde azalma
Serebral korteks, diensefalon ve orta beyin yapılarındaki	Konvülsiyon
Korteks, serebellum ve spinal kord lezyonları	Kas tonusu ve koordinasyon bozukluklarıyla
Beyin sapı zedelenmesi	Ekstraoküler kas bozuklukları, görme kaybı, solunum ve emme yutma bozukluklarıyla

Parasagittal serebral hasar

Nöropatolojik görünümü, iyi diferansiye olmuş hücrelerin (örneğin kortikal nöronlar, purkinje hücreleri) ölümü şeklindedir. Genellikle sistolik kan basıncındaki ani düşme sonucu oluşur. Serebral korteksin parasagittal bölgesinde, serebral korteks ve subkortikal beyaz madde de görülür. Sıklıkla bilateral ve simetriktir. Üst ekstremitelerde daha belirgin olacak şekilde proksimal güçsüzlük ve hipotoni şeklinde kliniğe yansır Genelde ölümle sonuçlanır (18, 40, 93, 106, 107).

Status Marmoratus

Daha nadir görülen bir nekroz tipidir. Bazal ganglia ve talamusta görülür. Entellektüel bozukluk, koreoatetoz, distoni ve tremorlara sebep olabilmektedir (18, 40, 106).

Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

Bu grupta serebral infarksiyon, poreensefali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi bulunur. En sık görülen şekli serebral infarksiyonlar tek taraflı olup ve en sık orta serebral arter tutulur (93). Bu lezyonlar yenidoğan döneminde asemptomatik olabildiği gibi fokal konvülsiyonlara ve hemiparaziye sebep olabilir. Uzun dönemde, orta serebral arterin etkilenmesine bağlı üst ekstremitelerde güçsüzlük daha belirgindir (40, 106).

Prematür yeni doğanlarda nöropatoloji ve klinik bulgular

Periventriküler Lökomalazi (PVL)

Periventriküler beyaz cevher prematürelere serebral arterlerce en fazla beslenen bölge olduğundan, bu bölgede koagülasyon nekrozu ve infarkt tespit edilir. İnfarkt alanı içinde ciddi intraventriküler kanama görülür. PVL de kısa dönemde alt ekstremitelerde kas tonusunda ve gücünde azalma uzun dönemde alt ekstremitelerde spastik dipleji veya nadiren quadripleji gelişir (40, 106) .

Periventriküler Hemorajik Lezyonlar

Preterm yenidoğanlarda intraventriküler kanamadan sonra periventriküler bölgede izlenen, parankim zedelenmesidir. Genellikle lateral ventrikülün laterali

ya da dorsalinde tek taraflı görülür. Kliniğe lezyonun büyüklüğü ile ilişkili olarak epilepsi, mental bozukluklar, hemiparazi veya quadripleji şeklinde yansıyabilir (40, 106).

Selektif Nöronal Nekroz

Termlerde serebral ve serebellar korteks, talamus ve beyin sapı etkilenirken pretermelerde yoğun olarak spinal kord etkilenir. Klinikte bilinç düzeyinde baskılanma, konvülsiyon, primitif reflekslerde bozukluk ve tutulum yerine göre, beyin sapı fonksiyonlarında anormallik şeklinde bulgu verebilir.

Fokal Veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Preterm yenidoğanlarda oldukça nadir görülen lezyonlardır. Çok sayıda küçük damarın tıkanmasıyla oluşan dağınık, minik infarkt alanları mevcuttur. Klinikte fokal konvülsiyonlara sebep olabilirler.

Yenidoğanın Değerlendirilmesi

Her yenidoğan bebekte doğar doğmaz klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin amacı;

- 1- Acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığının belirlenmesi,
- 2- Majör veya minör bir anatomik anomali varlığının saptanması,
- 3- Daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir

Virginiada 1952 yılında APGAR tarafından geliştirilen Apgar skoru, yenidoğan bebeğin klinik durumunun çabuk bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Doğumda bebeğin ne kadar canlandırılmaya gereksinim duyup yeniden canlandırma çabalarına nasıl cevap verdiği hakkında oldukça doğru retrospektif bir bilgi verir (20, 109, 110).

Tablo 12. APGAR skorlaması.

PARAMETRE	PUAN		
	0	1	2
Kalp ritmi	Kalp sesleri yok	<100/dk	>100/dk
Solunum	Yok	Yüzeyel, düzensiz	Düzenli kuvvetli
Kas Tonusu	Genel hipotoni	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Hareketli, ekstremiteler fleksiyonda
Refleks irritabilite	Yok	Yüzde hafif mimik	Hareket, ağlama, öksürük
Deri rengi	Siyanoze veya soluk	Ekstremiteler siyanoze, gövde pembe	Ekstremiteler ve gövde pembe

Yorum: Her bir parametre için verilen değerler toplanır.

- 8-10 puan arası; bebeğin iyi durumda olduğunu,
- 4-7 puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu,
- 0-4 puan arası; bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir.

Apgar skorlaması doğumu takiben 1, 5. ve nadiren 10.dakikalarda değerlendirilir.

1. dakika Apgar skoru; genellikle umbilikal kanın pH' ı ile ilişkili olup, intrapartum asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir (108).

5. dakika Apgar skoru; yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir. Skorlamadaki komponentlerden kas tonusu, deri rengi ve refleks irritabilite kısmen fizyolojik maturasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi yenidoğanın kas tonusu ve refleks irritabilitesini azaltabilir (109).

1. ve 5. dakika Apgar skoru düşüklüğü, bebeğin resüsitasyona gereksinim duyduğunun en iyi kanıtıdır (20, 110).

Umbilikal kordon kan gazının da pH ve asit-baz dengesi neonatal iyilik halinin objektif göstergesidir. Umbilikal arter kanında pH'ın 7.20 olması asidemi olarak kabul edilir (109). Fetus hipoksiye maruz kaldığında, progresif hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte metabolik asidozun geliştiği belirlenmiştir (111, 112).

TANI

Perinatal asfiksi halen önemli bir ölüm ve nörolojik gelişim bozukluğu sebebidir. Nöronların korunması için hipoksik-iskemik hasar gelişimi ve bunu takip eden nöro-gelişimsel gerilik riski altındakilerin erken ve doğru tanısı çok önemlidir. Ayrıca iyi prognoz gösterecek hastaların da önceden bilinmesi, toksik olabilecek terapötik müdahalelerden kaçınılması açısından önemlidir (11).

Tanı temel olarak detaylı hikaye ve fizik muayeneye dayanır.

* İntrauterin distress hikayesi; FHR değişiklikleri, mekonyum pasajı, fetal asit baz değişiklikleri, vs

* Anormal neonatal seyir hikayesi

Solunum bozuklukları

Konvülsiyonlar

Fontanel bombeliği

Beslenme zorlukları

Jitteriness ve anormal ağlama vs gibi durumların bulunması

* Laboratuvar çalışmaları

Fetal kan gazları,

Fetal distress için fetal monitorizasyon,

Kord kanı hipoksantin düzeyleri

Artmış BOS protein, pruvat/laktat oranları ve CK-BB değerleri

Artmış CK, CK-MB, Ürik asit, amonyak, elektrolitler

EEG, Ultrasonografi, CT, MRI,

İntrakranial basınç monitorizasyonu

Beyin kan akımı ölçümleri (Dopler).

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri

HIE nin tanısında altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Doğum sonrası değerlendirmede UA kan gazı ve Apgar skorlaması hala önemini korumaktadır.

Bracci R ve arkadaşları hipoksik iskemide neonetal beyin hasarının zamanlamasını belirlemek için yaptıkları çalışmada fetal kan ph sı, pulse O2 metre, nöron görüntüleme yöntemlerinin özellikle önemli olduğunu, kord kanındaki ph ve Be fetal hipoksi için bilinen en iyi markır olduğunu göstermiştir (113).

1) APGAR Skorlaması: Son yıllarda yapılan çalışmalarda, APGAR skorunun diagnostik değerinin umbilikal arter pH veya baz defisiti gibi biyokimyasal indekslerle karşılaştırıldığında düşük olduğu; doğumda belirgin asidozu olan infantların %25-75'inin normal APGAR skoruyla değerlendirildiği gösterilmiştir. Ayrıca APGAR skorunun sadece bebeğin o anki durumunu yansıttığı, intrapartum asfiksisinin çocuk üzerindeki uzun süreli ve kalıcı nörolojik disfonksiyon hakkında yeterli bilgi vermediği, tek başına prognozla ilişkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir (114-116). Neonetal durum değerlendirilmesinde umbilikal arter kan gazı tayini APGAR skoruna alternatif olarak düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda 1. dakika Apgar değerleri 0- 2 ve 5. dakika Apgar skor değeri 0-4 arasında olan yeni doğanlarda; hipoksik iskemik ensefalopati, kardiyopulmoner disfonksiyon ve yenidoğan konvülzyonu görülme insidansı artar. Ancak kord kangazı değerleri APGAR skoru değerlerine göre daha objektif bir ölçüt niteliğindedir. Bu yüzden düşük APGAR skorlu bebeklerde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ile umbilikal arter kangazı parametreleri arasında daha sıkı ve daha doğru bir ilişki bulunmaktadır (111). Buna karşın düşük APGAR skorunun süresinin uzaması, mortalite ve yaşayanlarda nörolojik morbidite olasılığında artış ile ilişkilidir. Term infantlarda 1. dakikada 0-3 arasındaki APGAR skoru, 20 dakika içinde düzelmediğinde mortalite % 5.6'dan %59'a yükselir (40, 94).

Tablo 13. APGAR skoru ve prognoz arasındaki ilişki.

APGAR Skoru (0-3)	1. Yıl Ölüm Oranı (%)	Serebral Palsi (%)
1. dakika	3	1
5. dakika	8	1
10 dakika	18	5
15 dakika	48	9
20 dakika	59	57

2) Lomber Ponksiyon (LP): Perinatal Asfiksili her yenidoğana LP yapılmalıdır. İntrakranial basınç artışı, intrakranial kanama menenjit gibi asfiksi'nin klinik özelliklerini taklit edebilecek durumların ayırıcı tanısını sağlar (40).

3) EEG: HIE'nin şiddetini göstermede, hasarın zamanlamasını ve ilerleyişini izlemede yararlıdır (113).

- Hafif asfiksi'de; EEG genellikle normaldir.

- Orta derecede asfiksi'de; delta ve düşük teta dalgalarında ılımlı voltaj supresyonları ve frekansta düşme görülür.

- Şiddetli perinatal asfiksi'de periyodik patern daha da deprese olur. Serebral nöronal nekrozlu infantta EEG izoelektrik olarak izlenebilir (77, 94).

Ensefalopatik term yenidoğanlar, yaşamlarının ilk 72 saati içinde çekilen video EEG sonuçlarının 615 tanesinde (% 55) nöbet görülmüştür (124).

Scher MS ve arkadaşları, EEG'nin HIE kriterlerine tam uymayan yenidoğan ensefalopatilerinin sınıflandırılmasında kullanılabileceğini göstermişlerdir (15).

4) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Akut dönemden ziyade vasküler dağılımdaki azalma belirgin hale geldiği günler haftalar sonraki dönemde BT daha önemlidir. Parasagittal serebral hasar dışındaki tüm nöropatolojik değişiklikler ve hemorajik komplikasyonlar BT ile görüntülenebilir (40).

5) Kranial Ultrasonografi (USG): USG yenidoğanda fokal ve multifokal beyin lezyonları, infarktlar, poreensefali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi, bazal ganglion ve talamus lezyonları, intraventricüler hemoraji, PVL, fokal veya multifokal iskemik beyin hasarı ayırımında son derece değerlidir. Ancak selektif nöronal hasarın tanımlanmasında yetersiz kalabilir (40, 94).

6) Manyetik Rezonans (MR): Beyin MR; antenatal, perinatal, neonetal anormallikleri ve beyin maturasyonun temel zamanlamasını değerlendirmekte kullanılır (113). Yenidoğanda HI hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemi olmakla birlikte pahalı ve her yerde bulunmayışı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmakta, USG daha değerli olmaktadır (40,94). Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu, fokal serebral iskemik lezyonlar, selektif nöronal nekroz, PVL'nin akut döneminde MR ile kesin tanı konulabilir.

7) Technetium Scan ve SPECT:

8) Uyarılmış Potansiyeller: Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (BAER), görsel uyarılmış potansiyeller ve somatosensör uyarılmış sensörler perinatal asfiksisi'nin tanı, izlem ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. Anoksik beyin hasarı olan çocukların BAER'lerinde en sık görülen anormallik son kısım amplitüd cevabının ve interpeak latansın azalmasıdır. Neonatal periyottaki inatçı defisitler beyin hasarı ile doğru orantılıdır (40, 94).

9) Metabolik Parametreler (Laboratuvar Bulguları):

a. Renal: Hematuri, Tubuler proteinler(özellikle b2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, myoglobulin), BUN ve kreatinin, idrarda laktat/kreatinin ↑ (94, 118).

b. Kardiyovasküler: Asfiktik yenidoğanda kreatin fosfokinaz MB (CPK-MB) izoenzim fraksiyon artışı, kardiyomegali, EKG'de ST çökmesi ve T negatifliği, doppler ekokardiyografide olguların %25'inde hem sağ hem de sol ventrikuler fonksiyon bozukluğu, yüksek akımlı triküspit regürjitasyonu görülür.

c. Pulmoner: Akciğer grafisinde mekonyum aspirasyon pnömonisi, bazen pulmoner venöz konjesyon görünümü, respiratuvar distres sendromu bulguları gözlenir.

d. Gastrointestinal: Gaitada redükten madde pozitifliği, serum transaminaz seviyelerinde artış, kanama testlerinde uzama izlenebilir.

e. Kas ve Yumuşak Doku: Serum kreatinfosfokinaz MM (CPK-MM) izoenzim artışı görülür

f. Hematolojik: Yaygın damar içi pıhtılaşması, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, trombositopeni, kord kanında normoblast sayısında artış görülür. Bracci R perinatal asfiksi olan yenidoğanlara yaptığı çalışmada hastaların kırmızı küre sayısındaki artış olduğunu, lenfosit, trombosit sayısındaki anormallikler değerlendirilmiştir (113).

g. Metabolik: Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, serum ksantin türevleri, laktik dehidrogenaz, ürik asit seviyelerinin yükselme değerlendirildi. Bracci R ve arkadaşları fetal ve neonetal hipokside beyin hasarının zamanlamasını belirlemek için cord ve neonetal kanda laktat ve oksidatif stres markırları olarak kullanabileceğini göstermişlerdir (113).

Tablo 14. Perinatal Asfiksi Tanısında Kullanılabilecek Parametreler.

Biyokimyasal Parametre	Vücut sıvısı
Kreatin Kinaz(Beyin spesifik: BB)	Kan, BOS
Hipoksantin	Kan, idrar
AST	Kan
Eritropoetin	Kan
Beta endorfin	Kan
Laktat	Kan, BOS
Laktat dehidrogenaz(LDH)	BOS
Hidroksibütrat dehidrogenaz	BOS
Fibrin, Fibrinojen yıkım ürünleri	BOS
Askorbik asit	BOS
Nöron spesifik enolaz(NSE)	BOS
Ürik asit	Kan, idrar

h. Diğer biyokimyasal bulgular: BOS'ta n6ron spesifik enolaz ve miyelin bazik protein artışı, glial fibriller asidik protein yükseliş i İdrarda laktat/kreatinin oranında artış, kanda S 100 proteininde yükseliş gösterilmiştir (94, 117, 118). Yapılan alışmalarda HİE gelişecek olan asfiktik yeni doğanlarda USG ve diğer tanısal görüntüleme yöntemleri henüz bulgu vermeden BOS da bakılan aktivin A konsantrasyonlarının kontrol gurubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (6).

Yapılmış çalışmalarda yenidoğanda perinatal asfiksi olan bebeklerde adrenomedüllin, S100 B, aktivin A, glikoprotein, kalsiyum bağlı protein gibi biyokimyasal markırların rolü olduğu araştırıldı (10).

TEDAVİ

Asfiksinin tedavisinden çok önlenmesi daha önemlidir. Esas olarak destekleyici tedavi yapılır.

I. İntrauterin Asfiksinin Önlenmesi

Antenatal dönemde çeşitli risk faktörlerine sahip gebeler yakın izleme alınmalı; fetus intrapartum peryotta elektronik tekniklerle görüntülenmeli uygun zaman, yer ve şekilde doğurtulmalıdır. Doğum sırasında pediatrist bulunmalı ve resusitasyon da dahil olmak üzere gerekli girişimler zamanında yapılmalıdır (40).

II. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması

Asfiktik yenidoğanlarda nörolojik hasarın önemli nedenlerinden biri de postnatal ventilasyon ve perfüzyon zamanlamalarıdır. Destek tedavide yeterli ventilasyon, ısı, perfüzyon, glukoz, kalsiyum ve asit-baz dengesinin sağlanması altın standarttır (40).

Oksijensizliğin önlenmesi destekleyici tedavinin en önemli basamağıdır. Ancak hiperoksinin serebral kan akımının azalmasına neden olabildiği ve böylece serebral hasarı arttırdığı bilinmektedir (40). Hiperkarbinin ise metabolik etkileri ve doku asidozu yanında vasküler etkileri de mevcuttur. Hiperkarbi sonucunda serebrovasküler otonöregülasyon bozulur ve bunun sonucu olarak “basınç-pasif” sirkülasyon ve hemorajik komplikasyonlar gelişir. Hipokarbi de serebral kan akımını azaltarak zedelenmeyi arttırıcı etki yapacağından hastanın hiperkarbiden de dikkatle korunması gerekir.

III. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması

Perinatal asfiksi’li infantlarda bozulmuş otonöregülasyon nedeniyle serebral perfüzyonun sağlanması için sistemik ortalama kan basıncı >40 mmHg üzerinde tutulmalıdır (40, 94). Dopamin (2-5 mikrogr/kg/dak) ve cevap alınamazsa Dobutamin (5-15 mikrogr/kg/dak) eklenmelidir. Volüm açığı yavaş bir şekilde kapatılmalıdır (10 ml/kg kolloid).Ancak laktik asidozdan kaçınmak için intravasküler kayıplar yerine konmalıdır (40, 119) .

IV. Yeterli Glukoz Seviyesinin Korunması

Glukozun serebral enerji ihtiyacını karşılamak için kan glukoz düzeyinin 75-100 mgr/dl arasında tutulması önerilmektedir (40). Kan şekerinin 30 mg/dl altına düşmesi ile serebral kan akım hızı ↓ eksitatör aminoasitler ↑ infarktların boyutları artar (93). Asfiktik bebeklerde strese bağlı katekolamin salınımına sekonder glikojen azlığı ve açıklanamamış hiperinsülinemik duruma bağlı hipoglisemi sıklıkla görülür (40, 94).

V. Konvülziyonların Kontrolü

Konvülsiyon, vakaların çoğunda ciddi perinatal asfiksi ile birlikte ve serebral hasarı arttırabilir. Şiddetli hipoksik iskemik serebral hasara sekonder gelişen konvülziyonları, antikonvülzan ilaçlarla kontrol altına almak son derece güçtür. Konvülziyonlarda tercih edilen ilk ilaç fenobarbitaldir. Fenobarbital 20 mg/kg intravenöz (IV) yoldan yüklenir; takiben 12 saat aralarla 3 mg/kg'dan idame tedavisi verilir. Konvülziyonun devam etmesi durumunda 20 mg/kg'dan IV yükleme dozunda Fenitoin verilebilir (94). Asfiktik bebeklerde profilaktik olarak fenobarbital uygulamasından artık vazgeçilmiştir (11).

Francesco Pisani ve arkadaşları antikonvülzan ilaçlarla profilaktik tedavinin sonuçları etkilemediğini, antikonvülzan ilaçlarla tedavi edilen grupta, tedavi edilmeyen gruba göre nörolojik gelişimsel morbiditede bir azalma görülmediğini göstermişlerdir (16).

VI. Beyin Ödeminin Kontrolü

Perinatal asfiksi'de beyin ödeminin tedavisinin en önemli basamağı sıvı yüklenmesinin önlenmesidir. Böylece asfiktik yenidoğan, uygunsuz ADH salgılanması açısından korunmuş olur.

Tedavide mannitol kullanımı tartışmalıdır; yapılan çalışmalarda bu ilacın beynin sıvı seviyesini azalttığı, ancak serebral hasarın ciddiyetini değiştirmedığı gözlenmiştir. Bu yüzden mannitol'ün kullanımı sadece serebral perfüzyon basıncı ve intrakranial basınç artışı sırasında önerilmiştir .

Litaratürde yapılan çalışmalarda kortikosteroid kullanımının anti-ödem tedavide yararının olmadığı gösterilmiş olup kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle de klinik kullanımı önerilmemektedir (40, 94).

VII. Deneysel Tedavi Yaklaşımları

Asfiksiniin fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile her geçen gün yeni tedavi stratejileri denenmektedir. Özellikle kalsiyum kanal blokörleri, serbest radikal inhibitörleri, glutamat ve aspartat reseptör blokörleri, lipid peroksidasyon inhibitörleri üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak çalışmaların çoğu halen deneysel düzeydedir ve henüz klinik uygulamaya geçmemiştir.

1) Kalsiyum Kanal Blokörleri: Deneysel çalışmalar; HIE’de, intrasellüler kalsiyum artışının nöronal zedelenmeyi arttırdığını göstermiş bundan dolayı kalsiyum kanal blokerlerinin etkisi çalışılmıştır. Hipoksi-iskemi öncesi verilen flunarizinin yenidoğan ve fetal hayvanlarda koruyucu etkisi bulunmuştur (81). Flunarizin ve nimadipin ile yapılan hayvan deneylerinde iyi sonuçlar alınırken nikardipin ile yapılan deneylerde sistemik hipotansiyon oluşması, bu tür ilaçlar konusunda daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşündürmüştür (40, 120).

2) Serbest Radikal İnhibitörleri ve Temizleyicileri:

a. Süperoksit ve Hidrojen Peroksit Oluşumunun Önlenmesi: Yapılan hayvansal çalışmalarda bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ve aktif metaboliti olan oksipurinolün yüksek dozlarda (135 mg/kg) kullanılmasıyla iskemik hasardan koruyucu özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca siklooksijenaz inhibitörleri ve fosfolipaz A2 inhibitörlerinin de serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (106, 120).

b. Serbest Demirin Temizlenmesi: Serbest ferro demirin (Fe²⁺) toksik etkilerine şelatör olarak desferoksamin’in kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak yarı ömrünün çok kısa olması (5-10 dakika) ve kardiyojenik şoka yol açabilmesi nedeniyle kullanımı çok sınırlıdır (120).

c. Aşırı Nitrik Oksit Oluşumunun Önlenmesi: Nitrik oksit vasodilatasyon yapıcı, trombosit agregasyonunu önleyici ve süper oksitleri temizleyici

fonksiyonları ile ilk bakışta koruyucu bir faktör görünümündedir. Ancak kuvvetli oksidanlara dönerek süper oksitlerin toksisitesini artırır. Nitrik oksit sentez enziminin inhibitörü olan

“N-nitro-L arginin metil ester” (LNAME) ile yapılan çalışmalarda, serebral hipoksi-iskemi sırasında, nitrik oksit inhibisyonunun oluşan zararı arttırdığı, ancak iyileşme sırasında yapılan inhibisyonun zararı azalttığı gösterilmiştir (120).

d. Anti Oksidan Enzimler: Süper oksit dizmutas ve katalaz antioksidan enzimlerdendir. Büyük molekülü oldukları için kan beyin bariyerini geçemeyen bu moleküllerin serebral hasarı azalttığı ortaya konmuştur (120).

e. Serbest Radikal Temizleyicileri: Tokoferol (vitamin E) demir bağımlı lipit peroksidasyonunu engeller. Ayrıca vitamin C ve barbitüratların da serbest oksijen radikallerini temizleyici etkileri vardır (94, 120).

f. Magnezyum sülfat Uygulanması: Postnatal MgSO₄ ve dopamin infuzyonu ile nörolojik gelişimin iyi yönde etkilendiği ve ciddi sekel ve ölümleri azalttığı gösterilmiştir (124). Mg İyon kanallarında NMDA reseptör antagonisti olup; kalsiyumun hücre içine geçişini ve glutamatın etkilerini bloke eder. Yenidoğan ratlarda NMDA'nın serebral injeksiyonundan 15 dakika sonra verilen MgSO₄' ın beyin hasarını azalttığı bulunmuştur (121).

3) Eksitator Aminoasit Antagonistleri: Nöronal bir yaralanma durumunda, uyarıcı nörotransmitterlerin aşırı miktarda salınmasından yola çıkarak bunların antagonistleri tedavide denenmiştir. Fensiklidin, ketamin, dekstrameterfan, MK-801 gibi glutamat antagonistleriyle yapılan çalışmalarda özellikle MK-801 (NMDA antogonisti) ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak tüm bu moleküllerin ileri derecede toksik olmaları nedeniyle daha çok sayıda hayvansal deneye ihtiyaç vardır (120, 123)

VIII. Hipotermiden Korunması

Serebral metabolizmayı azaltır

Serbest radikal hasarını sınırlar

Lipid peroksidasyonu ve eksitatör aminoasit serbestleşmesini azaltır.

IX. Serebrovasküler disfonksiyondan korunması

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Aspirin

PAF antagonistleri ile ilgili çalışmalar daha çok hayvan deneyleri ile sınırlıdır.

X. Beslenme

NEC ve aspirasyona karşı dikkatli olunmalı Enteral beslenme için sabırlı ve tedbirli olunmalıdır.

XI. Hematolojik yaklaşım

Pıhtılaşma kontrolü yapılmalıdır. K vit, DIC'e karşı plazma faktör ve gerekli ise trombosit transfüzyonu verilebilir.

XII. İnfeksiyon tedavisi

PROGNOZ

Prognoz hipoksinin şiddeti, süresi, yenidoğanın gestasyon yaşı ve beyin hasarının yeri ve şekliyle ilgilidir. Asfiktik yenidoğanların %10-60'ı perinatal periyotta ölmekte, yaşayanların %25 ve daha fazlasında kalıcı beyin hasarının klinik sonuçları ortaya çıkmaktadır (119, 125).

Prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir (119, 126).

- 1) Şiddetli uzun süreli asfiksi (süre >10 dakika, APGAR skoru 1. dakikada <3, 5. dakikada <6 ise prognoz daha kötü) belirgin hipotoni
- 2) Sarnat&Sarnat evrelemesinde evre 2, 3 bulgularının görülmesi
- 3) Erken başlayan konvülsiyonların olması
- 4) Artmış intrakranial basınç (>10mmHg) varlığı
- 5) Taburcu olurken özellikle moro refleksinin olmaması ile birlikte olan anormal nörolojik bulguların uzun süre devam etmesi (> 7 gün)
- 6) En az 4 hafta sonra çekilen kraniyal CT'de yaygın hipodens alanlar bulunması (kistik ensefalomalazi)
- 7) İlk 36 saate görülen oligüri (1 ml/kg/saatten az idrar çıkması)
- 8) EEG bozukluklarının 1 haftadan fazla sürmesi

Perinatal asfiksiye maruz kalan çoğu infanta anormal nörolojik belirtiler ya da beyin hasarı meydana gelmez. Aynı zamanda neonatal dönemde nörolojik bozukluğun mevcut olduğu durumlarda; perinatal asfiksinin ortaya çıkışı kesin gibidir. Dubowitz'in gözlemlerinde; nörolojik değerlendirmelerinde sağlıklı olan term infantlar, 1 yaşına geldiklerinde sağlıklıdırlar (93).

Apgar skorunun da prognoz tayininde önemli yeri vardır. Uzun süre düşük kalan Apgar skoru ile yüksek mortalite ve morbidite arasındaki ilişki bilinmektedir.

5. dakikadaki Apgar skoru 6 ve altında olan, term infantlar, Apgar skoru 6 ve üstünde olan infantlara göre, 1 yaşında nörolojik hasar açısından 3 kat daha risklidirler (14).

Fetal kan örneklerinde pO₂, pCO₂ ve pH'in hangi değerlerinin kesin olarak beyin hasarı yaptığı bilinmemektedir.

EEG, uyarılmış potansiyeller, tecnetium scan, MR, BT, kranial USG gibi selektif nörodiagnostik incelemelerin kanıtlanmış prognostik değerleri vardır (40, 126, 127).

Asfiktik infantta EEG'deki 7. gündeki normale dönüş iyi prognozu gösterirken; burst baskılanması ve izoelektrik paternde bir değişiklik kötü gidişin habercisidir (40, 127).

Logitharajah P ve arkadaşları preterm, 36 haftanın altı bebeklerin iki yıllık bakılan retrospektif klinik sonuçlarında; % 32'nin öldüğü, %26'sında serebral palsy (büyük bir kısmında şiddetli quadripleji), %10'nunda hafif hasar geliştiği görülürken % 32'si normal olarak değerlendirilmiştir (102).

Allemand F ve arkadaşları perinatal HIE ile uyumlu hastalara retrospektif olarak ilk bir yıldaki klinik- parametrelerin yapılan analizinde;

sekonder epilepsi hem de serebral palsi → %28

sadece sekonder epilepsi → %3

sadece serebral palsi → %38

Her iki sekeli de gösteren hastalar genellikle normal doğum ağırlıklı, term infantlardır. Doğum ağırlığı erken nörolojik sonuçların bir göstergesi olarak tanımlanmıştır (<1,5 kg doğum ağırlığı olan bebekler epilepsi ve serebral palsi riski altında değildi) (127).

MATERYAL METOD

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CUTF) hastanesi Yenidoğan servisinde 22.12.09 ile 22.07.09 tarihleri arasında HİE tanısı ile takip edilen 6 si kız, 14 ü erkek toplam 20 hasta bebek ve aynı tarihler arasında Kadın Doğum Servisinde anne yanında takip edilen 12 si kız, 8 i erkek olmak üzere toplam 20 sağlıklı bebek doğum şekli ve cinsiyet ayrımı yapmaksızın çalışmaya alındı.

Her grubun bireylerinin yaşamlarının ilk üç günü spot idrar ve kan örnekleri alınıp mevcut numunelerde Aktivin A düzeylerine bakıldı. Her grubun bireylerinin doğum şekilleri (sezeryan-vajinal doğum), gestasyonel yaşları, ağırlıkları, boyları, baş çevresi ölçümleri, cinsiyetleri ve APGAR skorları, kan gazları, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri kaydedildi.

Çalışmamızda; 1. ve 5. dakikada Apgar skoru sırası ile <4 ve 7 olan, kordon kan gazında Ph <7.20 veya doğumdan itibaren 60 dakika içerisinde kordon veya venöz kandaki baz açığı – 12 veya daha yüksek olan, doğumdan sonra >3 dk üzerinde resüstasyon gereksinimi olan, pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde mevcut kriterlerden üç veya daha fazlasını taşıyan 20 asfiktik hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubuna fizik ve nörolojik muayenesinde herhangi bir anormallik, fetal distrese ait her hangi bir belirti olmayan, 1.ve 5. dk apgarı >7 olan, bakılan kan gazında pH> 7,35 (kord ve venöz kan da bakılan), doğumdan sonra resüstasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olmayan, fetal ya da neonatal MSS enfeksiyonu, kromozom anomalisi, ensefalit, konjenital kalp hastalığı, olmayan 20 sağlıklı bebek alındı.

Yenidoğan döneminde konvülziyon yapabilecek diğer metabolik bozuklukları ayırt edebilmek için tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu, karaciğer fonksiyon testleri, fosfor düzeyleri çalışıldı. HİE tanısı alan yenidoğanların klinik muayene bulgularına göre gerekli görülen hastalardan görüntüleme yöntemleri; transfontanel Ultrasonografi (TFUS), beyin bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), elektroensefalografi (EEG) yapıldı. Kontrol gurubuna görüntüleme yöntemleri uygulanmadı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan yaşamlarının I., II., III., günü kan ve idrar numuneleri vokotainer jelli tüpe alınıp 3000 rpm de 10 dakika santrifüje edilmiştir. Alınan örnekler etiketlenerek -80°C Cumhuriyet Üniversitesi TIP Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalı laboratuvarında saklanıp, Aktivin A testi BOSTER (China) marka kitler kullanılarak TRITURUS (Italy) cihazında mikroelisa yöntemi ile çalışılmıştır.

İstatiksel metod

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 14,0 adlı standart programa kaydedilerek değerlendirmeleri yapıldı. Verilerin değerlendirmede Mann-Whitney U testi ve Ki- Kare testi ve korelasyon analizi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma birey sayısı ve yüzdesi (%) şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Tablo 15. Her iki gruptaki bireylerin cinsiyetleri ve gebelik haftalarına göre karşılaştırılması.

	Hipoksik İskemik Ensefalopati		Kontrol Grubu		Sonuç
	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	6	30,6	12	60,0	X ² =3,63
Erkek	14	68,4	8	40,0	p=0,057
< 35 hafta	3	15	3	15	P= 1,000
36 hafta ve üstü	17	85	17	85	

Cinsiyet ve gebelik haftası yönünden gruplar arası fark önemsizdi.

(X²=3,63: p=0,057:p>0.05)

Tablo 16. Her iki gruptaki bireyler baş çevresi (BÇ), vücut ağırlığı (VA), boy ve APGAR yönünden karşılaştırılması .

	Hasta X ± S	Kontrol X ± S	Sonuç
APGAR 1.dk	2,95± 1,09	7,60 ± 0,59	P= 0,001 *P<0,05
APGAR 5.dk	4,65±1,18	8,70 ±0,57	P= 0,001 *P<0,05
Baş çevresi (BÇ)	33,83±2,88	33,86 ± 1,91	P=0,881 p>0,05
Boy	48,65± 4,47	48,53 ± 2,90	P=0,327 p>0,05
Vücut ağırlığı(VA)	2,95±± 0,82	2,87 ± 0,44	P=0,303 p>0,05

* P< 0,05 önemli

Her iki gruptaki bebeklerin 1. ve 5. dk apgar skorları karşılaştırılırken gruplar arası farklılık önemli bulunurken (P<0,05), BÇ, boy, VA yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (P>0,05).

Tablo 17. Her iki gruptaki bireylerin doğum şekillerine göre dağılımı.

Gruplar		Doğum şekli		Toplam
		Normal	Sezeryan	
Hasta	Sayı	8	12	20
	%	40,0	60,0	100,0
Sağlam	Sayı	6	14	20
	%	30,0	70,0	100,0
Toplam	Sayı	14	26	40
	%	35,0	65,0	100,0

$\chi^2 = 0,44$ $p=0,507$ $p > 0,05$

Her iki gruptaki çocukların doğum şekli açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Tablo 18. Hasta grubundaki çocukların işitme, görüntüleme yönünden değerlendirilmesi

	Normal	Anormal
	Sayı %	Sayı %
BAEP	15 87,5	5 12,5
TFUS	17 82,5	3 7,5
EEG	16 90	4 10

Hastaların 5 inde (%12,5) Beyin Sapı işitsel potansiyeli (BAEP), 3'ünde (%7,5) trans fontonel ultrasonografi (TFUS), 4'ünde (%10,0) elektroensefalografi (EEG) anormal olarak tesbit edilmiştir.

Tablo 19. Hasta grubunda konvülsiyon geçiren bireyler.

Konvülsiyon	Sayı	Yüzdesi (%)
Var	5	12,5
Yok	15	87,5

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

Paremetreler	Hasta X ± S	Kontrol X ± S	Sonuç
ALT IU/ L	61,65 ± 69,57	11,35 ± 4,17	* P= 0,001
AST IU/ L	186,00 ± 199,60	21,95 ± 4,29	* P= 0,001
LDH IU/ L	1173,10 ± 662,70	157,30 ± 60,66	* P= 0,001
P mg/dL	6,90 ± 1,77	5,40 ± 1,75	* P= 0,013
BUN mg/dL	13,00 ± 5,59	11,65 ± 1,95	P= 0,469
KREA mg/dL	1,10 ± 0,29	0,64 ± 0,29	* P= 0,001
AKŞ mg/dL	79,15 ± 44,75	76,65 ± 13,35	P= 0,787
Kalsiyum mg/dl	8,98 ± 1,11	9,26 ± 0,67	P= 0,250
Kırmızı küre (RBC) 10 ⁶ µL	5,26 ± 0,85	3,95 ± 0,41	* P= 0,001

* P<0,05 önemli

Her iki gruptaki bireyler biyokimyasal ve hematolojik kan parametreleri açısından karşılaştırıldığında ALT, AST, LDH, P, KREA, beyaz küre, kırmızı küre değerleri arasındaki farklılık önemli bulunurken (p< 0,05) AKŞ; Ca değerleri önemsiz bulunmuştur (p> 0,05).

Tablo 21. Her iki grubundaki bireylerin kan gazı parametrelerinin dağılımı.

	Hasta X ± S	Kontrol X ± S	Sonuç X ± S
Ph	7,14 ± 0,13	7,37 ± 0,04	P= 0,001*
HCO ₃	16,70 ± 2,14	21,24 ± 0,87	P= 0,001*
Be	-12,78 ± 2,33	-4,76 ± 0,88	P= 0,001*
O ₂	45,55 ± 5,34	81,91 ± 2,44	P= 0,001*

* p< 0,05 önemli

Her iki gruptaki bireyler ph,HCO₃,Be,O₂ değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemli bulunmuştur.

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubu arasında 1.,2.,3., gün kan aktivin A değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Aktivin A (kan 1.gün) pg/ ml X ± S	Aktivin A (kan 2.gün) pg/ ml X ± S	Aktivin A (kan 3.gün) pg/ ml X ± S
Hasta	35,37 ± 52,78	18,81 ± 14,78	19,45 ± 8,19
Kontrol	7,89 ± 8,25	6,63 ± 5,90	6,48 ± 6,37
Sonuçlar	P=0,001 P<0,05	P= 0,003 P<0,05	P=0,001 P<0,005

P < 0,05 önemli

Hasta ve kontrol grubu arasında aktivin A'nın 1, 2, 3. gün kan değerleri açısından aradaki fark önemli bulunmuştur. Buna göre HIE olan grupta yaşamın ilk üç günü kanda bakılan aktivin A düzeyi sağlam gruba göre yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubu arasında 1., 2., 3. gün idrar aktivin A düzeylerinin karşılaştırması

	Aktivin A pg/ ml (idrar 1.gün) X ± S	Aktivin A pg/ ml (idrar 2.gün) X ± S	AktivinA pg/ ml (idrar3.gün) X ± S
Hasta	18,75 ±25,19	11,62 ±15,29	16,80 ±24,45
Kontrol	3,82 ± 2,52	3,84 ± 2,85	3,68 ± 1,93
Sonuçlar	P= 0,001 P<0,05	P=0,019 P< 0,05	P=0,014 P< 0,05

P< 0,05 önemli

Hasta ve kontrol grubu arasında aktivin A nın 1, 2, 3. gün idrar değerleri açısından aradaki fark önemli bulunmuştur. Buna göre HIE olan grupta yaşamın ilk üç günü idrarda bakılan aktivin A düzeyi sağlam gruba göre yüksek bulunmuştur.

Tablo 24. BAEP normal ve anormal değerlerinin, hasta grubundaki aktivin A değerleri ile karşılaştırılması.

	BAEP		
	NORMAL	ANORMAL	SONUÇ
Aktivin A 1. Gün kan	38,22 ±60,96	26,80±10,34	P= 0,792
Aktivin A 2. Gün kan	16,76±16,12	24,98±8,82	P=0,083
Aktivin A 3. Gün kan	18,54±8,44	22,18±7,56	P=0,824
Aktivin A 1. Gün idrar	17,22±24,02	23,45±30,96	P=0,570
Aktivin A 2. Gün idrar	10,16±10,58	14,81±26,49	P=0,275
Aktivin A 3. Gün idrar	14,27±19,98	24,39±36,70	P=0,407

Normal ve anormal BAEP değerleri ile hasta grubunun 1, 2, 3. gün kan ve idrar aktivin A değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir fark

görülmemesine rağmen BAEP sonucu anormal olanların 1, 2, 3. gün kan ve idrardaki aktivin A düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 25. EEG'nin normal ve anormal değerlerinin, hasta grubundaki aktivin A değerleri ile karşılaştırılması.

	EEG		
	NORMAL	ANORMAL	SONUÇ
Aktivin A 1. Gün kan	28,65±10,95	37,05±59,08	P= 0,536
Aktivin A 2. Gün kan	17,21±15,83	25,22±8,93	P=0,164
Aktivin A 3. Gün kan	19,03±8,87	21,50±5,48	P=0,885
Aktivin A 1. Gün idrar	17,02±23,16	25,80±35,43	P=0,925
Aktivin A 2. Gün idrar	9,87±10,54	18,64±29,03	P=0,925
Aktivin A 3. Gün idrar	13,76±19,42	28,96±40,69	P=0,298

EEG nin normal ve anormal değerleri ile hasta grubunun 1, 2, 3. gün kan ve idrar aktivin A değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel yönden fark görülmemesine rağmen EEG sonucu anormal olanların 1, 2, 3. gün kan ve idrardaki aktivin A düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 26. Hasta grubundaki aktivin A değerlerinin ile konvülsiyon geçirmenin karşılaştırılması karşılaştırılması.

	KONVÜLSİYON		
	YOK	VAR	SONUÇ
Aktivin A 1. Gün kan	52,47±82,55	23,96±11,02	P= 0,726
Aktivin A 2. Gün kan	15,75±9,93	20,85±17,55	P=1,00
Aktivin A 3. Gün kan	18,83±2,41	19,86±10,57	P=0,169
Aktivin A 1. Gün idrar	16,42±25,30	20,35±26,11	P=0,700
Aktivin A 2. Gün idrar	16,71±22,19	8,23±7,70	P=0,699
Aktivin A 3. Gün idrar	16,23±30,04	17,18±21,41	P=0,643

Konvülsiyonun olup olmaması ile hasta grubunun 1, 2, 3. gün kan ve idrar aktivin A değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel yönden fark

görülmemesine rağmen, EEG sonucu anormal olan hastaların 1, 2, 3. gün kan ve idrar aktivin A düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 27. Hasta grubunda kan gazı ile aktivin A arasındaki ilişki.

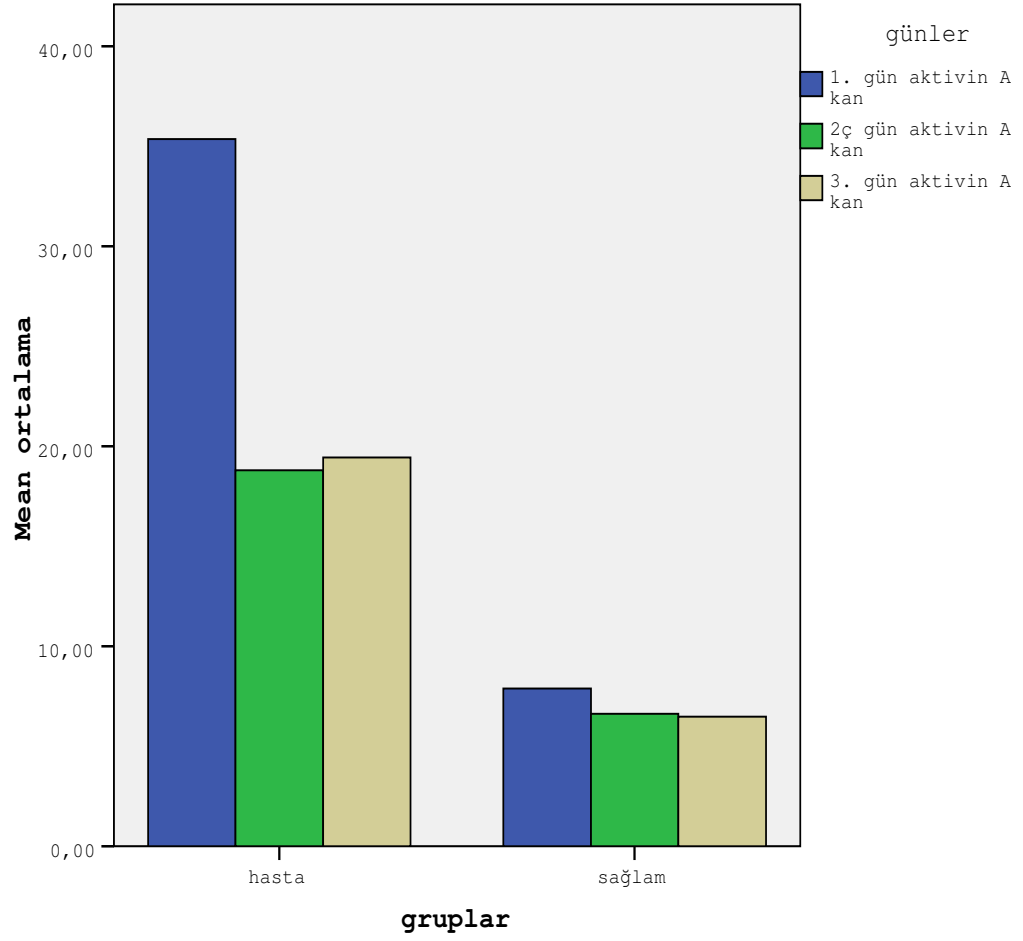
	Aktivin A I. gün	Aktivin A II. gün	Aktivin A III. gün
pH	r = 0,12 p= 0,605	r = 0,01 p = 0,983	r = 0,12 p = 0,591
HCO ₃	r = 0,11 p= 0,658	r = - 0,26 p = 0,263	r = 0,15 p = 0,514
Be	r = 0,11 p = 0,633	r = - 0,07 p = 0,767	r = 0,04 p= 0,863
O ₂	r = 0,01 p= 0,983	r = 0,064 p = 0,777	r = - 0,03 p = 0,873

Hasta grubunda kan gazı değerleri ile kan da bakılan aktivin A düzeyleri arasında negatif ve pozitif yönlü ilişki (korelasyon katsayıları) bulunmuştur. Bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktür.

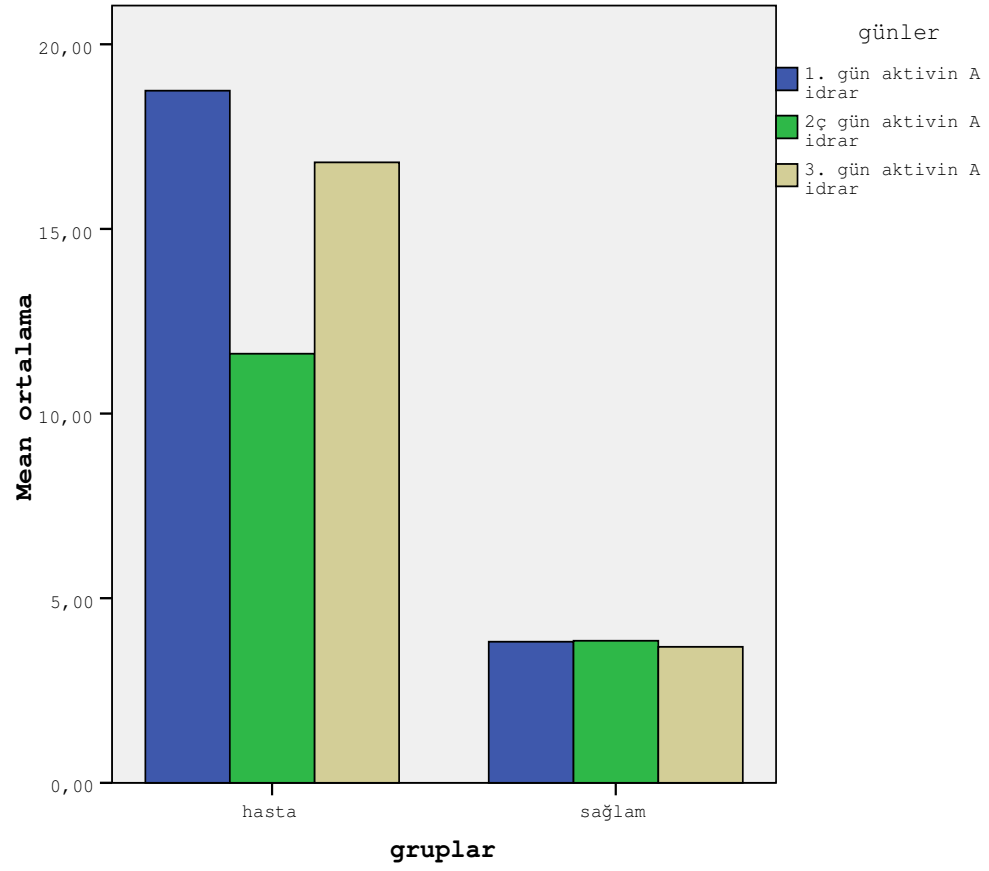
Tablo 28. Hasta grubunda Apgar skorları ile aktivin A arasındaki ilişki.

	Aktivin A I. Gün	Aktivin A II. Gün	Aktivin A III.gün
APGAR I.dk	r = 0,26 p = 0,252	r = - 0,02 p = 0,906	r = 0,05 p = 0,0834
APGAR 5.dk	r = 0,08 p = 0,711	r = 0,08 p = 0,715	r = 0,09 p= 0,692

Hasta grubunda APGAR skorları ile Aktivin A düzeyleri arasında negatif ve pozitif yönlü ilişki (korelasyon katsayıları) bulunmuştur. Bulunan bu korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktü.



Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu arasında 1, 2, 3. günlerde kan aktivin A düzeyleri arasındaki ilişki.



Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu arasında 1, 2, 3. günlerde idrar aktivin A düzeyleri arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Hipoksik iskemik ensefalopati, sistemik hipoksi sonucu serebral kan akımının azalmasına bağlı gelişen beyin zedelenmesidir (3, 4).

Aktivin A, özellikle beyin hasarının ardından zedelenmeye karşı sinirsel devamlılığı sağlamak amacı ile MSS tarafından üretilen bir büyüme faktörüdür (6). Aktivin A plesanta, desidua ve fetal membranlar tarafından üretilip anne kanına bol miktarda salgılanmaktadır. Fetoplasental ve maternal hipokseminin aktivin A konsantrasyonunun artmasında en önemli tetikleyici olduğu düşünölmektedir (65).

Çalışmamızda hastaların; Apgar skorları, kord kan gazları, doğumdan sonra resüsitasyon gereksinimleri baz alınarak hipoksik iskemik ensefalopati tanısı konulmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada asfiksiye maruz kalmış bebeklerin yaşamlarının ilk üç günü spot idrar ve kan örneklerinde Aktivin A düzeyleri ölçölmüştür.

Floria ve arkadaşları (67) 30 asfiktik ve 30 sağlıklı kontrol term bebeğin yaşamlarının 1, 12, 24, 48 ve 72. saatlerinde baktıkları idrar aktivin A düzeylerinin asfiktik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aktivin A düzeyi 0.08 µg/ L'den fazla olan hastaların orta ya da şiddetli HIE gelişimi açısından riskli olduğunu ve yapılan testlerin bu durumu belirleme açısından sensitivitesinin % 83, spesifitesinin % 100 olduğunu belirtmiştir. İdrar aktivin A düzeyinin ortalama olarak ilk gün; 0,87 µg/ L (0,76-0,94) ikinci gün 0,92 µg/ L (0,82-0,97), üçüncü gün 0,99 µg/ L (0,92-0,99) olduğunu göstermiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada da kontrol grubuna göre yaşamlarının ilk üç gününde ölçölen idrar aktivin A düzeyleri önemli farklılıklar göstermiştir (p< 0,05). İlk gün ölçölen ortalama idrar aktivin A düzeyleri 18,75 ±25,19 pg/ ml, 2. gün 11,62 ±15,29 pg/ ml, 3. gün 16,80 ±24,45 pg/ ml olarak ölçölmüş ve 1. gün bakılan idrar aktivin A düzeylerinin 2. ve 3. güne göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Floria ve bizim yaptığımız çalışmalar sonucunda idrar aktivin A seviyesinin HİE'yi belirlemede kullanışlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Hipoksi ve iskeminin beyinde yaptığı hasar sonucu idrar aktivin A konsantrasyonunun arttığı düşünülmüştür. Doğumdan itibaren idrar aktivin A düzeylerinin takip edilmesinin beyin hasarında bir belirteç olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Aynı zamanda ultrasonografi ve diğer tanıya yardımcı tetkiklerden önce idrar aktivin A düzeyi ölçümünün HİE' nin erken tanısı açısından önemli olduğu gösterilmiştir (66, 67).

Floria ve arkadaşlarının (6) yapmış oldukları başka bir çalışmada BOS'ta doğumdan sonraki ilk 24 saatte aktivin A konsantrasyonu ölçülmüş ve artan aktivin A düzeyinin asfiksi sonrası HİE gelişmesi açısından erken bilgi verdiğini göstermiştir. Yaptığımız çalışmada ise BOS'ta aktivin A düzeylerine bakılmamıştır. Aynı çalışmada Hipoksi sonucunda oluşabilecek renal hasar açısından gruplar arasında BUN ve kreatinin değerleri açısından fark bulunamazken bizim çalışmamızda BUN değerlerinin HİE'li grupta daha yüksek olduğu gösterilmiş olup istatistiksel açıdan farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Ağırlık, gestasyonel yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında ise Floria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi gruplar arasında fark bulunamamıştır. Ancak 1.ve 5. dk apgar skorları pH, CO₂, baz açığı açısından her iki çalışmada da gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Asfiksi sonrası HİE gelişimi açısından ilk üç gün bakılan TFUS'de; 1. ve 2. gün herhangi bir bulguya rastlanmazken, 3.gün bakılan TFUS'de 6 hastada anormal bulgulara rastlanmıştır. BUN ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken kalsiyum, kan şekeri ve RBC değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. BE, PO₂,PH açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklılık önemli bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise 20 hastanın 3'ünde (%7,5) TFUS'de anormallik tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden BUN değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, AKŞ ve Ca değerleri açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Hasta grubunda RBC= $5,26 \pm 0,85 \times 10^6$ kontrol grubunda RBC = $3,95 \pm 0,41 \times 10^6$ olup aralarında istatistiksel açıdan fark bulunmuştur

($p < 0,05$). Yaptığımız çalışmada da her iki grup arasında kan gazı değerleri açısından fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Floria ve arkadaşları gestasyonel yaş açısından her iki grup arasında fark olduğunu gösterirken bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasında fark bulunamamıştır. Cinsiyet ve doğum ağırlığı açısından ise her iki çalışmada da gruplar arasında fark görülmemiştir (6).

Thorp ve arkadaşları; rutin umbilikal kord pH bakılmasının, fetusun asid-baz dengesini gösteren objektif bir kriter olduğunu, pH dışındaki diğer parametrelerin yenidoğanda sadece etiyoloji veya prognoza yönelik bilgi verdiğini göstermiştir (46). Umbilikal kord pH değerinin, doğum asfiksisinin ayırıcı tanısında ve özellikle deprese doğan bebeklere yapılacak neonatal yardımların yönlendirilmesi konusunda değerli olabileceğini ileri sürmüştür (111, 128, 129).

Tong ve arkadaşları 2004 yılında umbilikal arter ve ven örneklerini toplayıp aktivin A düzeylerini ölçerek yapmış oldukları çalışmada umbilikal cord PH'sının asfiksiyi önceden haber verdiğini savunmuştur (85). Ortalama aktivin A düzeyleri umbilikal arter ve ven için sırayla 0,89 ve 1,38 ng/ ml olarak ölçülmüştür. 36-38. haftalar arasında aktivin A düzeylerinin arttığı daha sonra 41. haftaya doğru azaldığı gösterilmiştir. Umbilikal arteryel aktivin A düzeylerinin spontan vajinal yolla doğanlarda elektif sezeryanla doğanlarla aynı düzeylerdeyken acil durum nedeniyle C/S ile doğum yapanlarda vajinal yolla doğanlara göre %45 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı aktivin A'nın düşük seviyelerinin disfonksiyonel doğum sancılarını arttırabileceği, fetal aktivin A üretiminin doğum sancısını başlatabileceği düşünülmüştür (130). Bizim yaptığımız çalışmada ise her iki gruptaki çocukların doğum şekli açısından aralarındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Tong ve arkadaşları bu çalışmada arteriyel PH ile aktivin A arasında önemli bir ilişki bulamazken Aktivin A düzeyi ile fetal oksijenizasyon arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. SaO₂ düzeyleri %50 nin altına indiğinde fetal plazma aktivin A düzeyinin arttığı ve HIE gelişiminde aktivin A'nın önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada hasta gurubunda ortalama PO₂ değeri; 45,55 ortalama pH=7,14 olarak bulunmuştur. PH, HCO₃, BE, SaO₂

değerleri ile ilk üç gün kanda bakılan aktivin A değerleri arasında bulunan korelasyon katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktür. Çalışmada PH ve SaO2 ile aktivin A arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken gruplar arası bakılan aktivin A düzeyleri ile pH, HCO₃, BE, SaO₂ açısından farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Stephan ve arkadaşlarının koyun modellerinde yaptığı çalışmada fetoplesantal hipokseminin akut olarak aktivin A konsantrasyonunu arttırdığı göstermiştir. Orta düzeydeki hipokside (SaO₂ %30-40) fetal aktivin A düzeylerinin, şiddetli hipoksiye göre (SaO₂ % 20-30) daha yüksek olduğu belirtilmiştir (78, 131).

Ebert ve arkadaşlarının 2006 yılında yetişkin insanlarla yaptığı ve menenjit, kronik MSS enflamasyonu, nörodejeneratif hastalık, MSS tümörleri, serebral iskemi, intraserebral, subaraknoid kanama, subdural kanama ve epilepsinin de hasta grubu olarak dahil olduğu grupta BOS (0,03-0,33 ng / ml) da bakılan aktivin A değerinin serumla karşılaştırıldığında yüksek olduğu bulunmuş olup aktivin A düzeylerinin yaşla arttığı gösterilmiştir (72).

Loose JM ve arkadaşları yaptığı invivo hayvan deneyi çalışmasında nitrojene maruz bırakılarak hipoksi oluşturulan gebe koyunların gebeliklerinin 125, 135, 145. günlerinde plazma ve amniyotik sıvı aktivin A düzeyleri çalışılmıştır. Beraberinde Pa O₂, PaCO₂, SaO₂, laktat ve pH düzeylerine bakılmıştır. 125. günde aktivin A konsantrasyonunda anlamlı bir artış ile beraber PH'da anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. 135 ve 145. günlerde aktivin A ve pH'nın değişmediği gösterilmiştir. Fetal aktivin A ile ph arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunurken SaO₂ ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (132). Bizim yaptığımız çalışmada da aktivin A düzeyi ile kan gazı Ph ve O₂ arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Buonocore ve arkadaşları perinatal hipoksinin görüldüğü yenidoğanlarda aktivin A düzeylerinin yükseldiğini, artmış aktivin A değerleri ile RBC nin ve baz açığı düzeylerinin korele olduğu, ph nın ise düşük olduğu gösterilmiştir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ise serum aktivin A ve RBC düzeyi ile idrar aktivin

A düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak aktivin A ile baz açığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Ghosh ve arkadaşlarının 2003 yılında term asfiksistik ve asfiktik olmayan yenidoğanlarda yapılan çalışmada 100 beyaz küre başına düşen çekirdekli eritrosit (NRBC) sayısına bakılmış ve gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($P<0,001$). NRBC seviyesi ile Apgar skoru ve umbilikal arter pH'sı arasında istatistiksel olarak önemli bir ters orantı tespit edilmiştir. (sırasıyla $r=-0.50$, $P<0.001$ ve $r=-0.48$, $P<0.001$). Kronik intrapartum asfiksi varlığı, gebelik hipertansiyonu ve IUGR arasında doğru orantı bulunmuştur ($r=2.66$, $P=0.02$). WBC başına düşen NRBC sayısı akut ve kronik intrapartum asfiksi ile ilişkili bulunmuş ve bu değerler erken neonatal prognozun bir göstergesi olarak kullanılmıştır (133). Bizim yaptığımız çalışmada da hasta grubunda kontrol grubuna göre RBC ve WBC değerleri yüksek olarak tespit edilmiş ve sırasıyla $WBC= 24795,78 \pm 14248,51 \times 10^3 \mu L$ $RBC= 5,26 \pm 0,85 \times 10^6 \mu L$ iken kontrol grubunda $WBC= 7195,00 \pm 973,5$ $RBC 83,95 \pm 0,41 \times 10^6 \mu L$ bulunmuştur.

Pisani ve arkadaşları 2000- 2002 arasında 92 perinatal asfiksi kriterlerine uyan yenidoğanı izlemiş ve 57 tanesinin daha sonra HIE geliştirdiğini göstermiştir. 18 hasta (%31,6) HIE'nin sonucu olarak takipte nöbet geçirmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise 20 hastanın 5 inde (%25) konvülzyon görülmüştür. Hastaların 5. dakika apgar skorları $4,65 \pm 1,18$ olup konvülzyon geçiren 5 hastanın aktivin A düzeyi, 5. dakika apgar skoru ve kan gazı ph arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (16).

Belet ve arkadaşları yaşamının ilk 36 saati içinde perinatal asfiksi tanısı alan term yenidoğan bebeklerdeki HIE'nin şiddeti ile hepatosellüler hasar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmıştır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi hasta ve kontrol grubu arasında yaş, doğum ağırlığı ve boy arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamazken asfiksili yenidoğanlarda ortalama AST, ALT ve LDH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuç olarak hayatın ilk iki günü içinde serum

AST, ALT ve LDH düzeylerinin belirlenmesinin, hipoksinin neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde ve perinatal asfiksi olgularında yardımcı bir tanı yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. Karlsson M ve arkadaşları HIE sonrası karaciğer hasarı olan ve olmayan yenidoğan domuz modellerinde AST, ALT ve LDH plazma düzeylerine bakılmış olup ALT, AST değerleri açısından herhangi bir farklılık gözlenmezken karaciğer hasarı olan domuzlarda hipoksik iskemi sonrasında LDH da geçici belirgin bir yükselme görülmüştür. Esque – Ruiz ve arkadaşları asfiktik infantlarda yaşamın ilk 48 saatinde serum transaminazlarında özellikle AST de artış olduğunu göstermişlerdir (134). Zanardo V arkadaşları SGOT ve SGPT nin intrauterin veya perinatal asfiksiyi takiben oluşan karaciğer hücre hasarında serum transaminaz aktivitesinin arttığı görüldü. Karaciğer hasarına bağlı olarak matürlere prematürlere göre transaminazların daha fazla yükseldiği görüldü (145). 2008 yılında İranda’da yapılan çalışmada LDH, AST ve ALT nin hayatın 72. saatinde asfiksiyi belirlemede en hassas parametre olduğunu LDH’nın daha hassas bir parametre olduğu savunulmuştur (136). Tarcan A ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada perinatal asfiksi tanısı konulan 56 yenidoğan bebeğin 22 tanesinde hepatosit hasarı geliştiği ve ALT’nin normalin yaklaşık iki katı kadar arttığı ayrıca hepatosit hasarı ile beraber trombositopeni, konvülzyon, intrauterin gelişme geriliği, MSS ye ait patolojik bulgular görüldüğü rapor edilmiştir (146). Bizim yaptığımız çalışmada ise hasta grubunda ALT, AST ve LDH değerleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yükseklik tespit edilmiştir. Laktat dehidrojenaz değerinin hipokside ALT ve AST ye göre daha fazla arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber Fernandez F ve arkadaşlarının asfiktik infantların yaşamının ilk 24 saatinde serebrospinal sıvıda LDH izoenzimini ölçerek yaptıkları çalışmada; HIE’den ölen asfiktik infantların LDH düzeyleri takipleri normal seyreden asfiktik infantlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bundan dolayı anoksik beyin hasarının değerlendirilmesinde BOS LDH izoenzim paternlerinin bir ölçüt olabileceği sonucuna varılmıştır (139).

Hankins GD, ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada 46 akut perinatal asfiksi tanısı konulan bebeğin %49’unda EEG bozuklukları, %40’ında

organ hasarı görülmüştür. Karaciğer hasarına bağlı hastaların % 80'inde ALT ve AST değerlerinde yükselme görülürken, böbrek hasarına bağlı olarak ortaya çıkan serum kreatinin düzeyindeki 1.0 mg/dL den fazla yükselme, persistant hematüri,persistant proteinüri,oligoüri gibi bulgular hastaların %72'sinde görülmüştür (140).

Jiang ZD ve arkadaşları (138) 2008 yılında perinatal asfiksiye maruz kalmış bebeklerin 1, 3, 5, 7, 10, 15 ve 30. günlerinde BAER testi yapmış ve 1. günde I, III ve V.nin dalgaların şiddetinde azalma ($P<0,05- 0,001$). 3. günde bu dalga şiddetleri daha büyük oranda azalma olduğu gösterilmiştir. 5. ve 7. günden sonra dalgaların şiddetindeki azalma önemli değişiklikler göstermezken 10 ve 15. günlerde dalga şiddetleri tekrar artmaya başlamıştır. 30. günde dalga şiddetlerinde normale oranla önemli derecede düşüklük görülmüştür ($P<0,05- 0,0001$). İlk ay boyunca, dalga şiddetlerinin azalması, geç dönemde yapılan BAER'lerde erken dönemde yapılan BAER'lere göre daha barizdi. Çalışmamızda hastalara BAER yaşamlarının 30. gününde yapıldı. Hastaların 5 inde (%25) BAER anormal olarak bulundu. Hastaların 1,2 ve 3. gün kan ve idrar aktivin A düzeyleri ile BAER karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık görülmesine de anormal BAER değerleri olan hastaların aktivin A düzeylerinin normal bulunanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Perinatal asfiksi santral işitme fonksiyonunda akut hasara yol açar. İşitme hasarı için ilk üç gün kritik dönem olup daha sonra düzelmeye başlar.1. ayda işitme fonksiyon bozulması büyük oranda normale döner. Jiang ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada perinatal asfiksisi olan bebeklerin yaşamlarının 1, 3, 5, 7, 14 and 30. gününde BAER lerine bakılmıştır. Doğumdan sonraki ilk gün III ve V. dalgalarda ve I-V ve III-V intervallerinde artış görülmüştür ($P<0.01- 0.001$). 3. günde III-V/I-III interval oranında III-V intervalleri I-III intervallerinden daha yüksek bulunmuştur. Daha sonra III ve V. intervaller dahil tüm dalgalarda progresif azalma görülmüştür.30. günde ise tüm latans ve intervallerin normal düzeylere yaklaştığı ve V, I-V ve III-V intervallerinde hafif yükselme olduğu gösterilmiştir (143). 2006 yılında Jiang ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada perinatal asfiksiye maruz kalmış

term infantların yaşamlarının 30. gününde yapılan BAER'lerinde I. ve III. dalga amplitüdlerinde normal kontrollere göre istatistiksel açıdan önemsiz ama hafif bir düşüklük olduğu saptanırken V. dalga amplitüdü kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük tesbit edildi ($p<0.001$). Bu çalışmada V. dalga amplitüdündeki azalmanın perinatal asfiksi sonrası bebeklerde görülen işitsel beyin sapı kalıcı nöron hasarına işaret ettiği gösterilmiştir (144). Bizim yaptığımız çalışma sonucunda beş hastanın BAEP sonuçları anormal bulunmuş olup V/I, V/III şiddet oranında ve V dalgası şiddet oranında azalma olduğu gösterilmiştir. BAEP ve ilk üç gün kan ve idrar aktivin A düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. BAEP sonucu anormal çıkan hastaların idrar ve kan aktivin A düzeyinin BAEP'i normal olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Paul Ekert ve arkadaşları konvulziyon varlığının ve geçirilme zamanının kötü prognoz kriterlerinden biri olduğunu belirterek 178 asfiktik term olgudan 143 (% 80)'nün konvulziyon geçirdiğini ve ilk 4 saatte konvulziyon geçirenlerin 45 (%76)'nin izlemlerinde nörolojik defisit gözlemlendiğini bildirmişlerdir (137).

Pearlman ve arkadaşları (137) 96 asfiktik yenidoğanın %5.2'sinin Andres ve ark. ise 93 asfiktik yenidoğanın %5'inin konvulzyon geçirdiğini tespit etmişlerdir. Gül ve arkadaşlarının 1999- 2005 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada asfiksi tanısı konulan hastaların yaşamlarının ilk 72 saatinde konvulziyon geçirdiği saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların 1,2 ve 3. gün kan ve idrar aktivin A düzeyleri ile konvülzyon geçirme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık görülmesine de konvülzyon geçiren hastaların aktivin A düzeylerinin geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir

Ong ve arkadaşları (11) akut perinatal asfiksi tanısı alan bebeklerin ortalama doğum ağırlığını 3,029 kg, gestasyonel yaşını 39,2 hafta, kan pH'ını 6,9 ve baz açığını 17,2 olarak bildirmiştir. Çalışmada 13 hastanın (%34,2) EEG'si normal olarak bulunurken 25 (%65,8) hastanın EEG bulguları anormal olarak bulunmuştur. Bebeklerin %57,9'unun TFUS bulgularında ventriküler kompresyondan fokal veya diffüz ekojeniteye kadar değişiklik gösteren

anormallikler tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama %85 i 36 hafta ve üzerinde, ortalama vücut ağırlığı 2,95,ortalama kan pH'ı 7,14 ve baz açığı 12,78 olarak bulunmuştur. Hasta gruptaki 4 bebeğin (%10) EEG bulgularında anormallik izlenmiştir. EEG bulguları ile aktivin A düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda EEG'si normal olanlara göre istatistiksel açıdan önemli olmayan ancak hafif bir yükseklik olduğu gösterildi. Murray ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada da term infantların %45'inde özellikle yaşamın 6.saatinde EEG anormalliği olduğu rapor edilmiştir.

Allemand ve arkadaşları (141) neonatal klinik durum ve erken dönemde çekilen EEG nin serebral palsinin derecesini belirlemede önemli olduğunu göstermiştir. İlk 6 ayda görülen epilepsi nöbetinin ise daha ciddi EEG bozukluklarına işaret etmekte olduğunu iddia etmiştir. Doğum ağırlığı erken nörolojik sonuçların bir göstergesi olarak tanımlanmıştır (<1,5 kg doğum ağırlığı olan bebekler epilepsi ve serebral palsy riski altında değildi). Çalışmamızda ise vücut ağırlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır.

Presler ve arkadaşları (142) 9 full term HIE'li bebeğin doğumdan sonraki ilk 8 saat içinde çekilen EEG bulgularına bakıldığında 2 bebeğin normal, 7 bebeğin ciddi şekilde bozuk EEG' leri olduğu gösterilmiştir.3 bebeğin 12-24 saat içinde EEG'lerindeki sürekli aktivitenin düzeldiği, geri kalan 4 bebeğin başlangıçtaki EEG kayıtlarının giderek bozularak ve ciddi anomaliler geliştirdiği gösterilmiştir. Erken dönem EEG'nin yaşamın ilk 8 saatinde normal olması iyi prognoz; 8-12. saatlerdeki anormal EEG ise kötü prognozun çok iyi bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda HIE'li gruba yapılan EEG ler hastaların klinik durumunun kötü olması ve mekanik ventilatöre bağlı olması nedeniyle ilk 24 saaten sonra yapılmak zorunda kalmıştır.

Scher MS ve arkadaşları (15) asfiksili ve asfiksili olmayan full-term bebeklerin yaşamlarının ilk 3 günü EEG leri karşılaştırıldı. Asfiksiktik olan 10 bebeğin tamamı doğumdan 24 saat sonra post asfiksial ensefalopatiye işaret olan aşırı uyanıklık/irritabilite veya uyku eğilimi/letarji gösterdi. 23 asfiksili olmayan bebeğin de 1. ve 3. günler arasında EEG-uyku durumları skorlandı

Asfiksili grupta aktif uykuda ciddi bir azalma sessiz uyku ve orta uykuda ise artma gözlemlendi. Sessiz uyku ve orta uyku yüzdelerinde aktif uykuyu azaltmak pahasına görülen artışlar bebeklerde bariz klinik veya elektrografik hipoksik iskemik ensefalopati kanıtı olmamasına karşın asfiksiye postnatal beyin adaptasyonunu yansıtmaktadır.

Çalışmamızda idrar ve kandaki artmış Aktivin A düzeylerinin HİE'nin erken tanısında önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Görüntüleme ve diğer yöntemlerle tanı konulmadan önce aktivin A düzeyleri ile HİE tanısının kesinleştirilip erken tedaviyle görülecek komplikasyonların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1) Nelson BK, Levintan A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991; 145: 1325- 1331.
- 2) Kanik E, Özer EA, Bakiler ARA. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 239- 242.
- 3) Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4 th edition. Philadelphia: Saunders 2001.
- 4) Giuseppe Buonocore, Serafina Perrone. Biomarkers of hypoxic brain injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2004: 31; 107–116.
- 5) Tretter YP, Hertel M, Munz B, et all. Induction of aktivin A is essential for the neuroprotective action of basic fibroblast growth factor in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 812- 815.
- 6) Pasquale Florio, Stefano Luisi, Matteo Bruschetti. Cerebrospinal Fluid Activin A Measurement in Asphyxiated Full-Term Newborns Predicts Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 12.
- 7) Stephen Tonga, Val Eganb, Euan M. Wallace Fetal activin A: associations with labour, umbilical artery pH and neonatal outcome *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111: 326– 330.
- 8) Jenkin G, Ward J, Hooper SB, et all. Feto-placental hypoxemia regulates the release of fetal activin A and prostaglandin E- 2. *Endocrinology* 2001;142: 963– 966.
- 9) Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: A short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 171–176.
- 10) Gazzolo D, AbellaR, Marinoni E. New markers of neonatal neurology. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 1- 5.

- 11) Ong L C, Kanaheswari Y, Chandran V, et al. The usefulness of early ultrasonography electroencephalography and clinical parameters in predicting adverse outcomes in asphyxiated term infants. *Singapore Med J* 2009; 50: 705.
- 12) Kliegman MR. Hypoxia-ischemia in Nelson Textbook of Pediatrics. Eds: Behrman ER, Kliegman MR, Arvin AM. (16th edition). Philadelphia: WB Sanders, 2000; 493- 495.
- 13) Ze D.Jiang, Dorothea M. Brosi, C. Chen. Impairment of perinatal hypoxia-ischemia to the preterm brainstem. *Journal of neurological sciences* 2009.
- 14) John HC. Perinatal Asphyxia and Trauma. *Child Neurology* 2000: 401-455.
- 15) Scher MS, Steppe DA, Beggarly ME. Neonatal EEG-sleep disruption mimicking hypoxic-ischemic encephalopathy after intrapartum asphyxia. *Sleep Med.* 2002; 411- 415.
- 16) Francesco Pisani, Manuela Orsini, Silvia Braibanti et al. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain and Development.* 2009; 31: 64–68.
- 17) John Menkes, Harvey Sanrat. Perinatal Asphyxia and Trauma. *Child Neurology* 2000: 401- 455.
- 18) Ballard RA. Resuscitation in the delivery room. In Schaffer and Avery's *Diseases of the Newborn* (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 319- 333.
- 19) Synder EY, Cloherty JP. Perinatal asphyxia. In *Manual of Neonatal Care.* (3rd ed). Boston: A Little Brown, 1991; 393- 411.
- 20) Can G: Yenidoğanın Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds.) *Pediatrici.* 3. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Tayt Ofset, 1993: 344- 346.
- 21) Beischer NA, Mackay EV, Colditz P. *Obstetrics and the newborn: an illustrated textbook: Fetal Distress.* London: WB Saunders, 1997: 434.

- 22) Martin L, Pernoll, Eduardo Herrera. A large medical book Current Diagnosis. 1994; 24: 617.
- 23) Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. JAMA 1984; 251: 94.
- 24) Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. J. Reprod. 1978; 21: 352.
- 25) Fox H. Pathology of placenta (1st ed). Philadelphia: Saunder, 1978; 22-23.
- 26) Quilligan JE, Zuspan FE. Current therapy in obstetrics and gynecology. Antepartum fetal surveillance. Philadelphia: Saunders, 1995; 405- 409.
- 27) Impey L, Reynolds M, Macquillan K. et all. Admission cardiotocography: a randomized con trolled trial. Lancet 2003; 361: 465-470.
- 28) Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The Definition of acute perinatal asphyxia. Clin Perinatal. 1993; 20: 287- 305.
- 29) Ze D. Jiang, Dorothea M. Brosi, C. Chen. Impairment of perinatal hypoxia-ischemia to the preterm brainstem. Journal of neurological sciences 2009; 287: 172-177.
- 30) Verklan MT. The chilling detalils: hypoxic-ischemic encephalopathy. J. Perinat neonatal Nurs. 2009; 23: 59- 68.
- 31) Parks DA, Bulkey B, Granger DN, et all. Ischemic injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. Gastroenterology 1982; 82: 9- 15.
- 32) Siemionow M, Arslan E. Ischemia-reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. Microsurgery 2004; 24: 468- 475.
- 33) Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: A review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. J Cardiol 1997; 58: 95- 117.

- 34) Carden DL, Grander DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255- 266.
- 35) Thomson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456- 1462.
- 36) Aral H. Apoptosis. *Sendrom* 1996; 1: 33- 37.
- 37) Cohen JJ. Apoptosis. To be or not to be. *Postgraduate Syllabus* 1998;1: 1- 19.
- 38) Perlman JM. Pathogenesis of hypoxic- ischemic brain injury. *J Perinatol* 2007; 27: 39-46.
- 39) Can G. Neonatal asfiksi. Eds 2. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 1993; 235- 241.
- 40) Volpe JJ. *Neurology of Newborn*. 3th ed. WB Saunders Company, 1995; 211- 360.
- 41) Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: Relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res*. 1990; 27: 317-326.
- 42) Siesjö BK. Calcium fluxes, calcium antagonists and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: A unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 127.
- 43) Lowry OH. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. *J Biol Chem*. 1976; 18: 239.
- 44) Melzian D, Scheufler E, Grieshaber M. et al. Tissue swelling and intracellular pH in the CA1 region of anoxic rat hippocampus. *J Neurosci Methods* 1996; 65: 183- 187.
- 45) Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia, part I, Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurgery* 1992; 77: 169- 184.
- 46) Yao H, Hadda GG. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia. *Cell Calcium* 2004; 36: 247- 255.

- 47) Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH. et al. Real-time measurement of glutamate release from the ischemic penumbra of the rat cerebral cortex using a focal middle cerebral artery occlusion model. *Neurosci Lett* 2001; 299: 37–40.
- 48) Budd LS. Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia-ischemia: Focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. *Pharmacol Ther.* 1998; 80: 203–229.
- 49) Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP. Mechanisms of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for prevention. *J Pediatr* 1998; 132: 30–34.
- 50) Perlman J.M, Shalak L. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev* 2004; 80: 125- 141.
- 51) Esplugues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1079–1095.
- 52) Meini A, Benocci A, Frosini M. et al. Potentiation of intracellular Ca²⁺ mobilization by hypoxia-induced NO generation in rat brain striatal slices and human astrocytoma U- 373 MG cells and its involvement in tissue damage. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 692– 700.
- 53) Saliba E, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2001; 79: 224– 227.
- 54) Nakajima W, Ishida A, Lange MS, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci* 2000; 20: 7994– 8004.
- 55) Ciccoli L, Rossi V, Leoncini S, et al. Iron release in erythrocytes and plasma non protein-bound iron in hypoxic and non hypoxic newborns. *Free Radic Res* 2003; 37: 51–58.
- 56) Comporti M, Signorini C, Buonocore G, et al. Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 568– 576.

- 57) Wang X, Karlsson JO, Zhu C, et al. Caspase- 3 activation after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia. *Biol Neonate* 2001; 79: 172–179.
- 58) Alzheimer C, Werner S. Fibroblast growth factors and neuroprotection. *Adv Exp Med Biol* 2002; 513: 335– 351.
- 59) Williams Ce, Mallard C, Tan W, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatal* 1993; 305- 324.
- 60) Madikians A, Giza C. A Clinician's Guide to the Pathophysiology of Traumatic Brain Injury *IJNT* 2006; 3: 9- 17.
- 61) Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255– 266.
- 62) Johnston VM, Trescher WH, Ishida A, et al. Neurobiology of hypoxicischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49: 735- 741.
- 63) Berger R, Garnire Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med* 2000; 28: 261- 285.
- 64) Vannucci RC. Hypoxia-ischemia: Clinical aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ (7th ed). *Neonatal-perinatal medicine IV*. Philadelphia: Mosby-Yearbook 2002: 867- 879.
- 65) Florio P, Perrone S, Luisi S, et al. Activin a plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn. *Pediatr Res*. 2003; 54: 696- 700.
- 66) Luisi S, Florio P, Reis FM, et al. Expression and secretion of activin A: possible physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 225– 236.
- 67) Pasquale Florio, Stefano Luisi, Bashir Moataza, et al. High Urinary Concentrations of Activin A in Asphyxiated Full-Term Newborns with Moderate or Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 520- 522.

- 68) Florio P, Cobellis L, Luisi S, et al. Changes in inhibin and activin secretion in healthy and pathological pregnancies. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 123–130.
- 69) Stephen Tonga, Val Eganb, Euan M. Wallace Fetal activin A: associations with labour, umbilical artery pH and neonatal outcome *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111; 326– 330.
- 70) Schneider-Kolsky M, Tong S, Wallace EM. Maternal and fetal activin A levels: associations with normal and abnormal labour. *Placenta* 2002; 23: 570– 574.
- 71) Tong S, Wallace EM, Burger HG. Inhibins and activins: clinical advances in reproductive medicine. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 115– 127.
- 72) Sandra Ebert, David J. Phillips, Peter Jenzewski. Activin A concentrations in human cerebrospinal fluid are age-dependent and elevated in meningitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 250: 50–57.
- 73) Tretter YP, Hertel M, Munz B, et al. Induction of activin A is essential for the neuroprotective action of basic fibroblast growth factor in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 812– 815.
- 74) Foster JA, Puchowicz MJ, McIntyre DC, et al. Activin mRNA induced during amygdala kindling shows a spatiotemporal progression that tracks the spread of seizures. *J Comp Neurol* 2004; 476: 91–102.
- 75) Michel U, Gerber J, O'Connor AE, et al. Increased activin levels in cerebrospinal fluid of rabbits with bacterial meningitis are associated with activation of microglia. *J Neurochem* 2003; 86: 238– 245.
- 76) Florio P, Luisi S, Bruschetti M, et al. Cerebrospinal fluid activin A measurement in asphyxiated full-term newborns predicts hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Chem* 2004; 50: 2386– 2389.

- 77) Wallace EM, Schneider-Kolsky ME, Edwards A, et al. Maternal serum activin A levels are increased in association with intrauterine fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 306– 310.
- 78) Jenkin G, Ward J, Hooper SB, et al. Feto-placental hypoxemia regulates the release of fetal activin A and prostaglandin E- 2. *Endocrinology* 2001; 142: 963– 966.
- 79) Bobrow CS, Holmes RP, Muttukrishna S, et al. Maternal serum activin A, inhibin A, and follistatin in pregnancies with appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses classified by umbilical artery Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 283– 287.
- 80) Florio P, Gazzolo D, Luisi S, et al. Activin in brain injury. *Adv Clin Chem* 2006 in press.
- 81) Florio P, Perrone S, Luisi S, et al. Activin a plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn. *Pediatr Res* 2003; 54: 696– 700.
- 82) Petraglia F, Gomez R, Luisi S, et al. Increased midtrimester amniotic fluid activin A: a risk factor for subsequent fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 194– 197.
- 83) Barkehall-Thomas A, Tong S, Baker LS, et al. Maternal serum activin A and the prediction of intrauterine growth restriction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46: 97–101.
- 84) Abdipranoto-Cowley A, Park JS, Croucher D, et al. Activin A is essential for neurogenesis following neurodegeneration *Stem Cells.* 2009; 27: 1330- 1346.
- 85) Stephen Tong. Activin A, hypoxia and the prediction of obstetric outcomes *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46: 146–147.

- 86) Wilcockson DC, Campbell SJ, Anthony DC, et al. The systemic and local acute phase response following acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 318–326.
- 87) Anthony D, Dempster R, Fearn S, et al. CXC chemokines generate age-related increases in neutrophil mediated brain inflammation and blood–brain barrier breakdown. *Curr Biol* 1998; 8: 923– 926.
- 88) Bona E, Andersson AL, Blomgren K, et al. Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia–ischemia in immature rats. *Pediatr Res* 1999; 45: 500– 509.
- 89) Kristian L. Jones, David M. de Kretser, Shane. Patella. Activin A and follistatin in systemic inflammation *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 225: 119– 125.
- 90) Phillips DJ. The activin/inhibin family. In: Thomson A, Lotze MT, editors. *The cytokine handbook*, London: Academic Press, 2003; 2: 1153– 1177.
- 91) Michel U, Shintani Y, Nau R. Serum follistatin concentrations are increased in patients with septicaemia. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 413– 417.
- 92) Michel U, Ebert S, Phillips D, et al. Serum concentrations of activin and follistatin are elevated and run in parallel in patients with septicemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 559– 564.
- 93) Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Hipoksik İskemik Ensefalopati, *Neonataloji*. 2000; 557- 570.
- 94) Küçükhöyük Ş. Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklaşım ve tedavi yöntemleri. *J.Neonatology*, 1997; 4: 70- 75.
- 95) Stoll BJ, Kliegman RM. Hypoxia- Ischemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (18th. ed) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 566- 567.

- 96) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696- 705.
- 97) Procianoy RS, Silveria RC. Hypoxic- ischemic syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77: 63- 70.
- 98) Martin – ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J pediatr*. 1995; 127: 786- 793.
- 99) Finer NN, Robertson CM, Richards RT, et all. Hypoxic-ischemic Encephalopathy in term Neonates: perinatal factors and Outcome. *J pediatr* 1981; 98: 112- 117.
- 100) Satas S, Lober EM, Porter H, et all. Effect of globa Hypoxia-ischaemia followed by 24 h of mild hypothermia on organ pathology and biochemistry in a newborn pig survival model. *Biol Neonate*. 2003; 83: 146- 156.
- 101) N.Belet, Ş.Küçüködük, R.Sancak. Evaluation of liver functions in the term Perinatal asphyxiated newborns. *T K im Pediatri* 1998; 7: 129- 132.
- 102) Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res* 2009; 66: 222- 229.
- 103) Gilles FH, Leviton A, Dooling EC. *The Developing Human Brain: Growth and Epidemiologic Neuropathology*. John Wright PSG, Boston, 1983.
- 104) Williams CE, Gunn AJ, Mallard C, Gluckman PD. Outcome after ischemia in the developing sheep brain: An electroencephalo-graphic and histological study. *Ann Neurol* 1992; 31: 14–21.
- 105) Nixon RA, Cataldo AM, Mathews PM. The lysosomal system in neuronal death: a review. *Ann NY Acad Sci* 1993; 679: 87- 109.

- 106) Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Seminary in Neurology*. Eds: Swoiman KF. St. Louis: The C.V. msby, 1996: 489- 504.
- 107) Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic perinatal brain injury. In *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. Eds: Avery BG. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987: 1092- 1102.
- 108) Elçioğlu N. Perinatal asfiksi –II. *Sendrom*. Ekim 1993: 39- 43.
- 109) Şenses DA: Yenidoğan Bebeğin Değerlendirilmesi. Kınışçi H, Gökşin E (Eds.). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: 214- 219
- 110) Solakoğlu D, Tuzcu M: Apgar Skorunun Doğru ve Yanlış Kullanımı. *Literatür Pediyatri Eki* 1997; 153: 6- 7.
- 111) Gilstrap LC. Fetal acid-base balance. In R.K Creasy and R. Resnik. *Maternal -Fetal Medicine (4th ed)*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 331.
- 112) Gordon A, Johnson JWC. Value of umbilical blood acidbase studies in fetal assessment. *J Reprod Med* 1985; 30: 329- 336.
- 113) Bracci R, Perrone S, Buonocore G. The timing of neonatal brain damage. *biol Neonate*. 2006; 90: 145- 155.
- 114) American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006; 117: 1444- 1447.
- 115) Committee on Obstetric Practice, ACOG; American Academy of Pediatrics; Committee on Fetus and Newborn, ACOG. ACOG Committee Opinion. The Apgar score. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1209- 1212.
- 116) Gary D. V. Hankins, Michael Speer. Defining the pathogenesis and Pathophysiology of Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Elsevier. 2003; 102 : 628- 636.

- 117) Bracci R, Perrone S, Buonocore G. The Timing of Neonatal Brain Damage. *Biol Neonate*. 2006; 19; 90 :145-155.
- 118) Ojha RK, Singh SK, Batra S, et all. Creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatr*. 2006 ; 6: 13.
- 119) Can G. Perinatal asfiksi. *Literatür*, 1990; 85: 961- 968.
- 120) Palmer C, Vanucci RC. Potential theraphies of perinatal asphyxia. In *Clinics in Perinatology*. Eds: Shankaran S, Philadelphia: WB Saunders, 1993; 411- 432.
- 121) Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin AJ. Neuroprotection for Ischemic Stroke: Two Decades of Success and Failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36- 45.
- 122) Ichiba H, Yokoi T, Tamai H. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Pediatr Int*. 2006; 48: 70- 75.
- 123) Vanucci Rc. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990; 85: 961- 968.
- 124) A Pilot Study of Continuous Limited-Channel aEEG in Term Infants with Encephalopathy. *Pediatr*. 2009; 154:835- 841.
- 125) Menkes JP. Perinatal central nervous system asphyxia and trauma. In *Scheffer&Avery's Disease of the Newborn*. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA.(6th ed.) JB Saunders Co, 1991; 413- 420.
- 126) Goplerud JM, Papadapoulos MD. Nuclear magnetic resonans and spectroscopy following asphyxia. In *Clinics in Perinatology*. Eds: Shankaran S. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 345- 365.
- 127) Allemand F, Reale F, Sposato M. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: epileptik and paretic outcome at one year of age. *Riv Ital Pediatr*. 2009; 35: 14.

- 128) Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood analysis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 26: 695- 709.
- 129) Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, et all. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:517- 522.
- 130) Tong S, Egan V, Wallace EM. Fetal activin A: associations with labour, umbilical pH and neonatal outcome. *BJOG* 2004; 111: 326–330.
- 131) Supramaniam VG, Jenkin G, Wallace EM, et all. Effect of graded hypoxia on activin A, prostaglandin E2 and cortisol levels in the late-pregnant sheep. *Reprod Fertil Dev* 2004; 16: 625–632.
- 132) Loose JM, Miller SL, Supramaniam VG. Hypoxia induced activin secretion by the fetoplacental unit: differential responses related to gestation. *BJOG* 2004; 111: 1346- 1352.
- 133) Ghosh B, Mittal S, Kumar S. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 81: 267- 271.
- 134) Esque-Ruiz MT, Figueras-Aloy J. Blood ammonia and transaminases in full term in infants suffering from perinatal asphyxia. *J Rev Neurol.* 2004; 38: 299- 300.
- 135) Pearlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high risk markers? *Pediatrics,* 1996; 97: 456- 462.
- 136) Reddy S, Dutta S, Narang A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatr.* 2008; 45: 144- 147.
- 137) Paul E, Max P, Maja S. Predicting the outcome of post asphyxial hypoxicischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr,* 1997; 131: 13- 17.

- 138) Jiang ZD, Brosi DM, Shao XM. Sustained depression of brainstem auditory electrophysiology during the first months in term infants after perinatal asphyxia. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119: 1496- 1505.
- 139) Fernandez F, Quero J, Verdu A. LDH isoenzymes in CSF in the diagnosis of neonatal brain damage. *Acta Neurol Scand.* 1986; 74: 30- 33.
- 140) Hankins GD, Koen S, Gei AF, et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 688- 691.
- 141) Allemand F, Reale F, Sposato M, et al. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: epileptic and paretic outcome at one year of age. *Riv Ital Pediatr.* 2009; 4: 14.
- 142) Pressler RM, Boylan GB, Morton M, et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112: 31- 37.
- 143) Jiang ZD, Yin R, Shao XM, et al. Brain-stem auditory impairment during the neonatal period in term infants after asphyxia: dynamic changes in brain-stem auditory evoked response to clicks of different rates. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 1605- 1615.
- 144) Jiang ZD, Shao XM, Wilkinson AR. Changes in BAER amplitudes after perinatal asphyxia during the neonatal period in term infants. *Brain Dev.* 2006; 28: 554- 559.
- 145) Zanardo V, Bondio M, Perini G, et al. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase activity in premature and full-term asphyxiated newborns *Biol Neonate.* 1985; 47: 61- 69.
- 146) Tarcan A, Tiker F, Güvenir H. *Matern Fetal Neonatal Med.* Hepatic involvement in perinatal asphyxia 2007; 20: 407- 410.